#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte ionales Aktenzeichen.

		·	PCT/EP 99	/08478
IPK 7	######################################	/12 C07C237, 166 A61P17/0	/30 CO7D	413/12 213/61 35/00
1	RCHIERTE GEBIETE	issilikation und der IPK		
Recherchie	nter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymb	ole )	··-	
IPK 7	CO7D CO7C A61K A61P			
Recherchie	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, s	oweit diese unter die rech	erchierten Gebiete	fallen
Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (f	Name der Datenbank und	d evtl. verwendete s	Suchbegriffe)
C. ALS WE	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	pe der in Betracht komme	nden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Α	US 3 409 668 A (PALAZZO GIUSEPPE 5. November 1968 (1968-11-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	ET AL)		1,8
X	DE 34 06 416 A (AMERICAN CYANAMI 30. August 1984 (1984-08-30) Anspruch 1; Beispiel 100	D CO)		1,8
Α	EP 0 564 356 A (FOURNIER IND & S/ 6. Oktober 1993 (1993-10-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	ANTE)		1,8
		-/		
		,		
X Weit	l ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang F	Patentfamilie	
"A" Veröffer aber n "E" älteres Anmel "L" Veröffer schein andere soll od ausgel "O" Veröffer eine B "P" Veröffer dem b	ntlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, enutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht ntlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach eanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	oder dem Prioritätse Anmeldung nicht kol Erfindung zugrundel Theorie angegeben "X" Veröffentlichung von kann allein aufgrund erfinderischer Tätigk "Y" Veröffentlichung von kann nicht als auf er werden, wenn die V Veröffentlichungen of diese Verbindung fü "&" Veröffentlichung, die	atum veröffentlicht lidiert, sondern nur iegenden Prinzips- ist besonderer Bedeu dieser Veröffentlich eit beruhend betra besonderer Bedeu finderischer Tätigk eröffentlichung mit dieser Kategone in r einen Fachmann Mitglied derselben	tung; die beanspruchte Erfindung eit beruhend betrachtet einer oder mehreren anderen Verbindung gebracht wird und naheliegend ist Patentfamilie ist
	Abschlusses der internationalen Recherche 7. April 2000	Absendedatum des		cherchenberichts
	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Be		
		1		

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

1

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31–70) 340–3016

Bosma, P

### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. tionales Aktenzeichen
PCT/EP 99/08478

Kategorie:	Rezeichnung der Vereiten unterlagen		
Nategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommend	en Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US MONTGINOUL, C. ET AL: "Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" retrieved from STN Database accession no. 110:165551h XP002135868 see CAS RN 67116-39-6 & ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32,		13
X	PASTOR, G. ET AL: "Synthesis of new 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE., Bd. 5-6, Nr. 2, 1975, Seiten 1331-1338, XP002135865 SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS., FR ISSN: 0037-8968 Tabellen III,1E		13
	HARDTMANN, GOETZ E. ET AL: "Chemistry of 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (isatoic anhydrides). 1. Synthesis of N-substituted 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-diones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., Bd. 12, Nr. 3, 1975, Seiten 565-572, XP002135866 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X see compounds 65-88		13,14
	DE 26 52 144 A (MERCK PATENT GMBH) 18. Mai 1978 (1978-05-18) Ansprüche 1,9; Beispiel 2		14,15
	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 3, 19. Juli 1976 (1976-07-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 21433p, NODA, KANJI ET AL: "Quinazoline compounds" Seite 701; XP002135867 Zusammenfassung & JP 50 157383 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 19. Dezember 1975 (1975-12-19)		13



Feld I Bemerkun	gen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt
Gemäß Artikel 17(2)a	a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
1. Ansprüche t well sie sich	Nr. auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
uais eine sin	Nr. – auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, involle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich usatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. Ansprüche N weil es sich	Nr. dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II Bemerkung	gen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)
Die internationale Red	cherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
Da der Anme internationale	elder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser e Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle re zusätzliche F	echerchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anme internationale Ansprüche N	elder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser e Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ir.
4. Der Anmelde chenbericht t faßt:	er hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recher- beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen er-
Bemerkungen hinsic	Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-6 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen der Beispiele und die Verbindungen der allgemeinen Formel I,

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II



#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veroffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehoren

Int. :onales Aktenzeichen
PCT/EP 99/08478

	<del></del>		
Im Recherchenbericht ingeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3409668 A	05-11-1968	FR 1458953 A GB 1057667 A	30-01-1967
DE 3406416 A	30-08-1984	AU 2507284 A DD 218890 A DK 77884 A EP 0117462 A GR 81797 A JP 59164779 A US 4568687 A ZA 8401447 A	06-09-1984 20-02-1985 29-08-1984 05-09-1984 12-12-1984 17-09-1984 04-02-1986 31-10-1984
EP 0564356 A	06-10-1993	FR 2689508 A AU 3554693 A CA 2092852 A CN 1081438 A FI 931414 A HU 64752 A JP 6263743 A MX 9301882 A NO 931186 A ZA 9302351 A	08-10-1993 07-10-1993 02-10-1993 02-02-1994 02-10-1993 28-02-1994 20-09-1994 30-06-1994 04-10-1993 03-10-1994
DE 2652144 A	18-05-1978	KEINE	
JP 50157383 A	19-12-1975	JP 1177841 C JP 57044672 B	30-11-1983 22-09-1982

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

a. Klassifizierung des anmeldungsgegenstandes IPK 7 C07D213/38 C07D409/12

C07D417/12 C07D265/26

C07D401/14

C07D401/12 C07D405/12 A61K31/166

C07D213/40 C07C237/30 A61P17/00

C07D413/12 C07D213/61 A61P35/00

A61K31/4409 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

#### **B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

CO7D CO7C A61K IPK 7 A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. /	ALS WES	ENTLICH	ANGESEHENE	UNTERLAGEN
------	---------	---------	------------	------------

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 409 668 A (PALAZZO GIUSEPPE ET AL) 5. November 1968 (1968-11-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,8
X	DE 34 06 416 A (AMERICAN CYANAMID CO) 30. August 1984 (1984-08-30) Anspruch 1; Beispiel 100	1,8
A .	EP 0 564 356 A (FOURNIER IND & SANTE) 6. Oktober 1993 (1993-10-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument/	1,8

X	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen
ட	entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

08/05/2000

17. April 2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Bevollmächtigter Bediensteter

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016

Bosma, P

1

THIS PAGE BLANK (USPTL,

### INTERNATIONAL SEARCH REPORT | In. ational Application No

PCT/EP 99/08478

			PCI/EP 99	7 00476
1PC /	C07D213/38 C07D409/12 C07D40 C07D417/12 C07D401/14 C07D40 C07D265/26 A61K31/4409 A61K31 Collaborational Patent Classification (IPC) or to both national class	05/12 C07C237 1/166 A61P17/	7/30 CO7D	9413/12 9213/61 935/00
	SEARCHED	mication and it		
Minimum do	ocumentation searched (classification system followed by classific	cation symbols)		
IPC 7	C07D C07C A61K A61P			
	tion searched other than minimum documentation to the extent tha			
Electronic d	tata base consulted during the international search (name of data	base and, where practica	l, search terms used	3)
	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	relevant passages		Relevant to claim No.
A	US 3 409 668 A (PALAZZO GIUSEPP 5 November 1968 (1968-11-05) cited in the application the whole document	E ET AL)		1,8
X	DE 34 06 416 A (AMERICAN CYANAM 30 August 1984 (1984-08-30) claim 1; example 100	ID CO)		1,8
A	EP 0 564 356 A (FOURNIER IND & 6 October 1993 (1993-10-06) cited in the application the whole document	SANTE)		1,8
		-/		
X Furth	ner documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family	members are listed	in annex.
"A" docume conside filing da "L" documer which is citation "O" docume other m documer later th."	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another in or other special reason (as specified) and referring to an oral disclosure, use, exhibition or means and prior to the international filing date but han the priority date claimed	cited to understan invention  "X" document of particle cannot be considered involve an invention  "Y" document of particle cannot be considered document is combined to the succession of the considered country in the art.  "&" document member	d not in conflict with ad the principle or the ular relevance; the cered novel or cannot ve step when the do ular relevance; the cered to involve an indicated the one or moinad with one or moination being obvious of the same patent	the application but early underlying the claimed invention to considered to cument is taken alone claimed invention ventive step when the pre other such docu-us to a person skilled family
	actual completion of the international search 7 April 2000	Date of mailing of 08/05/2	the international sea	arch report
	nailing address of the ISA			
	European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fay: (-31-70) 340-3016	Authorized officer Bosma	P	

1

### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In ational Application No PCT/EP 99/08478

Cata	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category -	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US MONTGINOUL, C. ET AL: "Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" retrieved from STN Database accession no. 110:165551h XP002135868 see CAS RN 67116-39-6 & ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32,	13	
X	PASTOR, G. ET AL: "Synthesis of new 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE., vol. 5-6, no. 2, 1975, pages 1331-1338, XP002135865 SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS., FR ISSN: 0037-8968 tables III,1E	13	
X	HARDTMANN, GOETZ E. ET AL: "Chemistry of 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (isatoic anhydrides). 1. Synthesis of N-substituted 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-diones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., vol. 12, no. 3, 1975, pages 565-572, XP002135866 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X see compounds 65-88	13,14	
	DE 26 52 144 A (MERCK PATENT GMBH) 18 May 1978 (1978-05-18) claims 1,9; example 2	14,15	
	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 3, 19 July 1976 (1976-07-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 21433p, NODA, KANJI ET AL: "Quinazoline compounds" page 701; XP002135867 abstract & JP 50 157383 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 19 December 1975 (1975-12-19)	13	
	ontinuation of second sheet) (July 1992)		



International application No. PCT/EP 99/08478

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
his international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims Nos.:  because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  SEE ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
his International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.
No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  No protest accompanied the payment of additional search fees.

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP 99/08478

Continuation of box I.2.

Claims Nos. 1-6 relate to a disproportionately large number of possible compounds of which only a small proportion are supported by the description according to the terms of Article 6 PCT and/or can be considered disclosed according to the terms of Article 5 PCT. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. For this reason the search was directed at parts of the claims that seemed to be supported and disclosed according to the above mentioned terms, i.e. parts relating to the compounds as cited in the examples and compounds of general formula I wherein W represesents oxygen.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

Form PCT/ISA/210

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

II. .ational Application No PCT/EP 99/08478

Patent document cited in search report	t	Publication date	-	Patent family member(s)	Publication date
US 3409668	Α	05-11-1968	FR GB	1458953 A 1057667 A	30-01-1967
DE 3406416	Α	30-08-1984	AU DD DK EP GR JP US ZA	2507284 A 218890 A 77884 A 0117462 A 81797 A 59164779 A 4568687 A 8401447 A	06-09-1984 20-02-1985 29-08-1984 05-09-1984 12-12-1984 17-09-1984 04-02-1986 31-10-1984
EP 0564356	Α	06-10-1993	FR AU CA CN FI HU JP MX NO ZA	2689508 A 3554693 A 2092852 A 1081438 A 931414 A 64752 A 6263743 A 9301882 A 931186 A 9302351 A	08-10-1993 07-10-1993 02-10-1993 02-02-1994 02-10-1993 28-02-1994 20-09-1994 30-06-1994 04-10-1993 03-10-1994
DE 2652144	Α	18-05-1978	NONE		
JP 50157383	Α	19-12-1975	JP JP	1177841 C 57044672 B	30-11-1983 22-09-1982

DISSIN WINT IN JOYAL SHILL

### INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/08478

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
		·
X 	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US MONTGINOUL, C. ET AL: "Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" retrieved from STN Database accession no. 110:165551h XP002135868 see CAS RN 67116-39-6 & ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32,	13
X	PASTOR, G. ET AL: "Synthesis of new 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE., Bd. 5-6, Nr. 2, 1975, Seiten 1331-1338, XP002135865 SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS., FR ISSN: 0037-8968 Tabellen III,1E	13
X	HARDTMANN, GOETZ E. ET AL: "Chemistry of 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (isatoic anhydrides). 1. Synthesis of N-substituted 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-diones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., Bd. 12, Nr. 3, 1975, Seiten 565-572, XP002135866 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X see compounds 65-88	13,14
x	DE 26 52 144 A (MERCK PATENT GMBH) 18. Mai 1978 (1978-05-18) Ansprüche 1,9; Beispiel 2	14,15
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 3, 19. Juli 1976 (1976-07-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 21433p, NODA, KANJI ET AL: "Quinazoline compounds" Seite 701; XP002135867 Zusammenfassung & JP 50 157383 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 19. Dezember 1975 (1975-12-19)	13

1

OLUS DAGE BLANK (USPTO)

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

rmation on patent family members

rnational Application No PCT/EP 99/08478

Patent document Publication Patent family Publication cited in search report member(s) date date US 3409668 05-11-1968 FR 1458953 A 30-01-1967 GB 1057667 A DE 3406416 30-08-1984 ΑU 2507284 A 06-09-1984 DD 218890 A 20-02-1985 DK 77884 A 29-08-1984 EP 0117462 A 05-09-1984 GR 81797 A 12-12-1984 JP 59164779 A 17-09-1984 US 4568687 A 04-02-1986 ZΑ 8401447 A 31-10-1984 EP 0564356 Α 06-10-1993 FR 2689508 A 08-10-1993 ΑU 3554693 A 07-10-1993 CA 2092852 A 02-10-1993 CN 1081438 A 02-02-1994 FI 931414 A 02-10-1993 HU 64752 A 28-02-1994 JP 6263743 A 20-09-1994 MX 9301882 A 30-06-1994 NO 931186 A 04-10-1993 ZA 9302351 A 03-10-1994 DE 2652144 Α 18-05-1978 NONE JP 50157383 JP 19-12-1975 1177841 C 30-11-1983 JP 57044672 B 22-09-1982

THIS PAGE BLANK (USPTO)

### **PCT**

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51673AWOM1XX	Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit				
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anme			ioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)	
	(Tag/Monat/Jahr)	1000		, ,	
PCT/EP 99/08478	09/11/	1999	10	/11/1998	
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	ſet al.	-			
Dieser internationale Recherchenbericht wurd Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationale Recherchenbericht umfa	ternationalen Būro über aßt insgesamt _5	rmitteltBlätter.		-	
X Darüber hinaus liegt ihm jev	veils eine Kopie der in d	liesem Bericht genani	nten Unterlagen zum	i Stand der Technik bei.	
Grundlage des Berichts					
A. Hinsichtlich der Sprache ist die inter durchgeführt worden, in der sie eing					
Die internationale Recherch Anmeldung (Regel 23.1 b))		einer bei der Behörde	e eingereichten Über	rsetzung der internationalen	
b. Hinsichtlich der in der internationale Recherche auf der Grundlage des S in der internationalen Anmei	Sequenzprotokolls durch	ngeführt worden, das	der Aminosäuresed	quenz ist die internationale	
zusammen mit der internation	onalen Anmeldung in co	omputerlesbarer Form	eingereicht worden	ist.	
zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.  bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.					
bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.					
Die Erklärung, daß das nach	Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.				
Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.					
2. Bestlmmte Ansprüche hat	en sich als nicht rech	nerchlerbar erwieser	ı (siehe Feld I).		
3. Mangelnde Einheltlichkeit	der ErfIndung (siehe l	<sup>=</sup> eld Ⅱ).		•	
4. Hinsichtlich der Bezelchnung der Erfin	dung				
wird der vom Anmelder eing	ereichte Wortlaut gene	hmigt.			
wurde der Wortlaut von der	Behörde wie folgt festg	esetzt:			
5. Hinsichtlich der <b>Zusammenfassung</b>					
wird der vom Anmelder eing wurde der Wortlaut nach Re Anmelder kann der Behörde Recherchenberichts eine St	gel 38.2b) in der in Felo innerhalb eines Monat	d III angegebenen Fas			
wie vom Anmelder vorgesch		_		keine der Abb.	
weil der Anmelder selbst kei	_	lagen hat.			
weil diese Abbildung die Erfi		-			

(OLISO) MATER JONE SIALI



Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08478

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. X Ansprüche Nr. — weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
— Zusatziiche necherchengebun gerechtiertigt hatte, hat die beholde hicht zur Zahlung einer solchen Gebunk aufgefordent.
Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs  Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

OLASO, MANTE JOHA SIAL

**WEITERE ANGABEN** 

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-6 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen der Beispiele und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der W für Sauerstoff steht.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

#### VERTRAG ÜBE DIE INTERNATIONALE ZUS MENARBEIT AUF DEN GEBIET DES PATENTWESENS

### **PCT**

REC'D 0 4 DEC 2000

**WIPO** 

PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aldonzoio	hon de	Approlders adar Apwelte	T			
51673A		s Anmelders oder Anwalts	WEITERES VOR	GEHEN	siehe Mittei vorläufigen	lung über die Übersendung des internationalen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internation	nales A	ktenzeichen	Internationales Anmelo	ledatum(Ta	g/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag)
PCT/EP	99/08	3478	09/11/1999			10/11/1998
Internationale Patentklassification (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D213/38						
Anmelder						
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.						
<ol> <li>Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</li> </ol>						
2. Diese	2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.					
Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).						
Diese	e Anla	gen umfassen insgesamt	: 26 Blätter.			
3. Diese	er Ber	icht enthält Angaben zu fo	olgenden Punkten:			
ı	$\boxtimes$	Grundlage des Berichts				
П		Priorität				
III	$\boxtimes$	Keine Erstellung eines G	autachtens über Neuh	eit, erfind	erische Tätig	keit und gewerbliche Anwendbarkeit
IV		Mangelnde Einheitlichke			_	
V	_					
VI		Bestimmte angeführte U	nterlagen			
VII		Bestimmte Mängel der ir		-		
VIII   Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung						
Datum der Einreichung des Antrags			Datum der Fertigstellung dieses Berichts			
08/05/2000			30.11.2000			
	Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:			Bevollmächtigter Bediensteter		
Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  Bueno Torres, M					The state of the s	
	Fax:	+49 89 2399 - 4465		Tel. Nr. +	49 89 2399 82	90

THIS PAGE BLANK (""")

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08478

#### I. Grundlage des Berichts

1.	Art nic	tikel 14 hin vorgelegt	rstellt auf der Grundlage ( <i>Ersa</i> wurden, gelten im Rahmen di keine Änderungen enthalten., :	eses Berichts	lem Anmeldeamt auf d als "ursprünglich eing	eine Aufforderung nach vereicht" und sind ihm
	1-7	71	ursprüngliche Fassung			
	Pat	tentansprüche, Nr.:				
	1-1	2	eingegangen am	03/11/2000	mit Schreiben vom	03/11/2000
2.	die unt Die	internationale Anme er diesem Punkt nich	e: Alle vorstehend genannten Idung eingereicht worden ist, z ats anderes angegeben ist. n Behörde in der Sprache: , zu n	zur Verfügung	oder wurden in diese	r eingereicht, sofern
		die Sprache der Üb Regel 23.1(b)).	ersetzung, die für die Zwecke	der internation	nalen Recherche eing	ereicht worden ist (nach
		die Veröffentlichung	gssprache der internationalen .	Anmeldung (na	ach Regel 48.3(b)).	
		die Sprache der Üb ist (nach Regel 55.2	ersetzung, die für die Zwecke 2 und/oder 55.3).	der internation	nalen vorläufigen Prüf	ung eingereicht worden
3.	Hin: inte	sichtlich der in der in rnationale vorläufige	ternationalen Anmeldung offer Prüfung auf der Grundlage de	nbarten <b>Nucle</b> es Sequenzpro	otid- und/oder Amin otokolls durchgeführt v	osäuresequenz ist die worden, das:
		in der internationale	n Anmeldung in schriftlicher F	orm enthalten	ist.	
		zusammen mit der i	nternationalen Anmeldung in o	computerlesba	rer Form eingereicht	worden ist.
		bei der Behörde nac	chträglich in schriftlicher Form	eingereicht wo	orden ist.	
		bei der Behörde nac	chträglich in computerlesbarer	Form eingere	icht worden ist.	
		Die Erklärung, dass	das nachträglich eingereichte der internationalen Anmeldun	schriftliche Se	equenzprotokoll nicht	über den wurde vorgelegt.
		Die Erklärung, dass Sequenzprotokoll er	die in computerlesbarer Form ntsprechen, wurde vorgelegt.	erfassten Info	ormationen dem schrif	ftlichen
4.	Aufg	grund der Änderunge	en sind folgende Unterlagen fo	rtgefallen:		
		Beschreibung,	Seiten:			
		Ansprüche,	Nr.:			
		Zeichnungen,	Blatt:			
		<b>J</b> ,				

THIS PAGE BLAMK (USPTO)

## INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08478

5.	. 🛛	Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).
		(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen;sie sind diesem Bericht beizufügen). siehe Beiblatt
6.	Etw	vaige zusätzliche Bemerkungen:
Ш	. Kei	ne Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbark it
Fo ne	olgen eu, ai	de Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als uf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:
		die gesamte internationale Anmeldung.
	×	Ansprüche Nr. 1(part), 2(part), 3(part), 5, 6, 7(part), 8(part), 9 (part), 10(part), 11, 12.
В	egrür	ndung:
	×	Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 11-12 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (genaue Angaben): siehe Beiblatt
		Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen ( <i>machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben</i> ) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte ( <i>genaue Angaben</i> ):
	⊠	Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1(part), 2(part), 3(part), 5, 6, 7(part), 8(part), 10(part) sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
	×	Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1(part), 2(part), 3(part), 5, 6, 7(part), 8(part), 9(part), 10(part) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2.	und	e sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard spricht:
		Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
		Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Festst Illung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärung n zur Stützung dieser Feststellung

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08478

1. Feststellung

Neuheit (N) Ja: Ansprüche 7(part)

Nein: Ansprüche 1(part)-4, 8(part)-12(part)

Erfinderische Tätigkeit (ET) Ja: Ansprüche 1(part)-4, 7(part)-12(part)

Nein: Ansprüche

Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) Ja: Ansprüche 1(part)-4(part), 7(part)-10(part)

Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

#### VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist: siehe Beiblatt

THE PACE BLANK (USOTO)

- Die Bedeutungen von Aryl als unsubstituiertes Naphthyl und ggf substituiertes Biphenyl sind in der Maßgabe der ürsprunglichen Fassung eingeschlossen (siehe Seite 7 der Beschreibung). Daher wird die Präzisierung von Aryl in der Maßgabe des Anspruchs 1 als lediglich Phenyl, substituiertes Phenyl oder Naphthyl als eine unzulässige Erweiterung angesehen (Regel 70.2(c)PCT).
- III. i) Gegenstand dieses schriftlichen Bescheides sind lediglich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und V in der W für Sauerstoff steht (Regel 66.1(e)PCT).
  - ii) Die Ansprüche 11-12 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).
- V. i) Die folgenden Dokumente sind in Betracht gezogen worden:

D1 = US-A-3409668

D2 = DE-A- 34 06 416

D3 = EP-A-0 564 356

D4 = 'Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of 1H,3H-quinazoline-2,4-diones' Chem. Abs. 110:165551h (1989) XP002135868 & ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32.

D5 = BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE., Bd. 5-6, Nr.

2,1975, Seiten 1331-1338.

D6 = J. Heterocyclic Chem., **12**, 565 (1975)

D7 = DE-A- 26 52 144

D8 = Chem. Abs., vol. 85, no. 3, (1976) abstract no. 21433p

D9 = WO-A-97/34895 (Kopie anbei)

- ii) Anspruch 1 enthält eine Maßgabe (siehe die Definition von R<sub>1</sub>). Die Anmelderin wird gebeten diese zu erläutern und ggf. den Stand der Technik anzugeben, der diese Maßgabe betrifft (Regel 5.1(a)(ii)PCT).
- iii) Die in anspruch 1 eingeführten Maßgaben scheinen nicht geignet zu sein, um

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Neuheit gegenüber D2 und D7 herzustellen.

Der Gegenstand von Anspruch 1 überlappt noch mit den im Dokument D2 offenbarten Verbindungen der Formel (7) in den Fällen, in denen  $YR_3$  für Benzyl steht, A für = $NR_2$  steht und  $R_1$  für ein oder mehrfach durch  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl steht.

Die Überlappung mit den im Dokument D7 offenbarten Verbindungen der Formel (VIII) in dem Fall worin  $R_1$  für Pyridyl steht scheint ausgeschlossen zu sein. Der Anmeldungsgegenstand scheint jedoch noch zu überlappen falls  $R_1$  für Phenyl steht , p=2-4 und  $R_3$  für Pyridyl steht.

Es scheint, daß die Maßgabe (b) hätte lauten sollen: "..."oder Z für - $CH_2$ - steht und  $R_1$  für Phenyl steht, darf  $R_3$  nicht für Pyridyl, Phenyl oder einfach durch Methyl, Chlor oder Brom substituiertes Phenyl stehen.

v) Als nächster Stand der Technik wird D9 angesehen. Darin werden, N-7-Heterocyclyl- Pyrrolo[2,3-d]Pyrimidine offenbart, die als Protein-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren wirksam sind.

Die der Anmeldung zugrundeliegende Aufgabe besteht darin, Anthranilsäureamide die eine Tyrosinphosphorylierung bzw die persistente Angiogenese hemmen, bereitzustellen. Die vorgeschlagenen Verbindungen scheinen eine Lösung der Aufgabe darzustellen siehe Seiten 67-71 der Beschreibung). Daher kann eine erfinderische Tätigkeit anerkannt werden, da aufgrund des Strukturunterschieds mit den Verbindungen aus D9 die genannte Aufgabe in nicht naheliegender Weise gelöst zu sein scheint (Artikel 33(3) PCT).

vi) Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Anspruch 7 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche

THIS PACE BLAMK (USOTO)

zur erstmaligen

zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

VII. Der zitierte Stand der Technik D2 und D4-D8 hätte gemäß Regel 5.1(a)(ii)PCT in der Beschreibung gewürdigt werden sollen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## Patentansprüch

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



$$R^5$$
 $R^6$ 
 $R^7$ 
 $R^3$ 

5

10

in der

Α

für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die

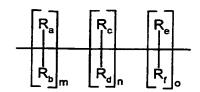
Gruppe =NR<sup>8</sup> steht,

Z

für die Gruppe = $NR^{10}$ , =N- oder - $N(R^{10})$ -( $CH_2$ )<sub>q</sub>-,

verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder die

Gruppe



15

steht,

oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

20

THIS PACE BLAMK (USOTO)

5

m, n und o

q

Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf

10

15

Χ

Υ

p R<sup>1</sup>

20

25

bilden,

für 0 - 3 steht,

für 1 - 6 steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

 $C_{1-4}$  Alkyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen und / oder R<sub>a</sub> und/ oder R<sub>b</sub> mit R<sub>c</sub> und/ oder R<sub>d</sub> oder R<sub>c</sub> mit R<sub>e</sub> und/ oder R<sub>f</sub> eine Bindung bilden können,

für die Gruppe =NR<sup>9</sup> steht,

für die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> steht,

für 1-4 steht,

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy substituiertes Naphthyl, Biphenyl, Phenyl,

Thiophenyl, Furanyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl; oder 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl oder für die Gruppe

GEANDERTES BLATT

THIS PAGE BLAMK (USO-TO)

	S S	
		N CI
	S CF <sub>3</sub>	
D-Q		
-SIQ	-SII_F	
~;\(\)		~ <u></u>
		→ CF <sub>3</sub>
	— Ст. Ст.	H <sub>3</sub> C
	H <sub>3</sub> C	H <sub>3</sub> C F, Cl, OCH <sub>3</sub>

steht, wobei Phenyl, substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der = $NR^2$  Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl steht,

 $R^2$ 

5

GEANDERTES BLATT

THIS PACE BLAMK (USOTO)

5

4

 $R^3$ 

für unsubstituiertes od r gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Hydroxy substituiertes Naphthyl, Biphenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furanyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl oder für die Gruppe

CH<sub>3</sub> NH

10

steht,

 $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Carboxyalkyl stehen, oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam die Gruppe

15

bilden,

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl stehen,

20

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze,

wobei,

a) falls  $R^9$  für Wasserstoff steht, Y für die Gruppe – $(CH_2)_p$ - steht, in der p = 1 bedeutet,  $R^3$  für Phenyl und W für Sauerstoff stehen, darf  $R^1$  nicht für unsubstituiertes Imidazol-1-yl stehen und

25

b) falls W für Sauerstoff steht, R² für Wasserstoff steht, R9 für Wasserstoff steht, steht,

Y für die Gruppe – $(CH_2)_p$ - steht, in der p = 1 – 4 bedeutet und R<sup>1</sup> für Pyridyl steht,

oder

GEÂNDERTES BLATT

THIS PACE OLAM (USANO)

Y für die Gruppe - $(CH_2)_p$ - steht, in d r p = 1 bedeutet und R<sup>1</sup> für Phenyl oder durch Methyl, Chlor oder Brom einfach substituiertes Phenyl steht und Z für Methyl oder Ethyl steht, darf R<sup>3</sup> nicht für Pyridyl, Phenyl oder einfach durch Methyl, Chlor oder Brom substituiertes Phenyl stehen.

5

10

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der

A für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

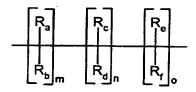
W für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome

oder die Gruppe =NR<sup>8</sup> steht,

Z für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N- oder

-N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, verzweigtes oder unverzweigtes

C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder die Gruppe



15

steht, oder A, Z und R<sup>1</sup> gemeinsam die Gruppe

bilden,

m, n und o

für 0 – 3 steht,

q

für 1 - 6 steht.

 $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

GEANDERTES BLATT

THIS PACE BLAMW (USODIO)

X Y P R<sup>1</sup>

10

5

C<sub>1-4</sub> Alkyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen, für die Gruppe =NR<sup>9</sup> steht, für die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> steht, für 1-4 steht, für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl oder für ein-oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe

	N's	
	M	N CI
	N-N SCF <sub>3</sub>	
$\bigcirc \bigcirc$		
-STO	√ <sub>s</sub> ⊥\_ <sub>F</sub>	
<b>→</b> \$\(\)		- S
		→S OCF,
	сн,	H <sub>3</sub> C

GEÂNDERTES BLATT

THIS PACE BLAMP (USO)

(X)		
	H <sub>3</sub> C	H <sub>3</sub> C F, CI, OCH <sub>3</sub>

R²

 $R^3$ 

10

5

steht, wobei Phenyl, substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht, für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Hydroxy substituiertes Naphthyl, Biphenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furanyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl oder für die Gruppe

15

20

R<sup>4</sup>. R<sup>5</sup>. R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>

steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen,

oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam die Gruppe

bilden,

R8, R9 und R10

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>Alkyl stehen,
EEANDERTES BLATT

25

OUTEN MAN STATE SHIP

,

-

. .

bedeuten, sowie der n Isom ren und Salze, wobei, falls W für Sauerstoff steht,  $R^2$  für Wasserstoff steht,  $R^9$  für Wasserstoff steht, Y für die Gruppe  $-(CH_2)_p$ - steht, in der p=1-4 bedeutet und  $R^1$  für Pyridyl steht,

5 oder

Y für die Gruppe - $(CH_2)_p$ - steht, in der p = 1 bedeutet und R<sup>1</sup> für Phenyl oder durch Methyl, Chlor oder Brom einfach substituiertes Phenyl steht und Z für Methyl oder Ethyl steht, darf R<sup>3</sup> nicht für Pyridyl, Phenyl oder einfach durch Methyl, Chlor oder Brom substituiertes Phenyl stehen.

10

15

 Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der

Α

für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

W

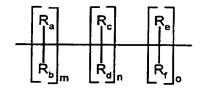
für Sauerstoff, Schwefel oder zwei

Wasserstoffatome steht.

Z

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N- oder -N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-

oder die Gruppe



20

steht, oder A, Z und R<sup>1</sup> gemeinsam die Gruppe

John MW No John

bilden,

5 m, n und o

für 0 - 3 stehen,

q

für 1-6 steht,

 $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

Χ

für die Gruppe =NR<sup>9</sup> steht,

Υ

für die Gruppe -CH<sub>2</sub>- steht,

 $R^1$ 

für Phenyl, Pyridyl, p-Chlorphenyl, p-Methylphenyl, p-Methoxyphenyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-

Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl, oder für ein oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,

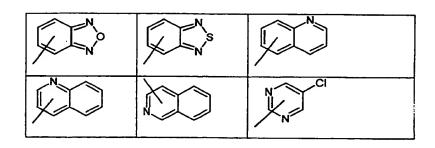
substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die

Gruppe

20

10

15



THIS PAGE BLAMK (USONO)

	S CF <sub>3</sub>	
S	-SII_F	
- S		
		→ CCF,
	— ТСН, СН,	H <sub>3</sub> C
	H,C	H <sub>3</sub> C F, CI, OCH <sub>3</sub>

5

R²

 $R^3$ 

10

steht, wobei Phenyl oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR<sup>2</sup> Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe

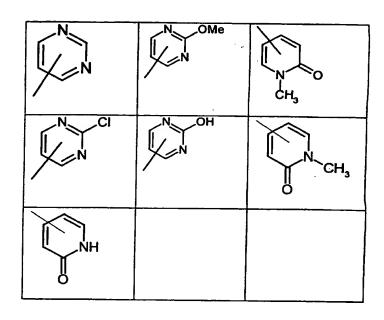
THIS PACE BLAMW (USOTO)

5

10

15

20



steht,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen,

Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,

R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff

stehen,

R<sup>9</sup>

für Wasserstoff steht.

R<sup>10</sup>

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten, sowie

deren Isomeren und Salze, wobei, falls W für Sauerstoff steht,  $R^2$  für Wasserstoff steht,  $R^9$  für Wasserstoff steht,

R<sup>1</sup> für Pyridyl steht,

oder

R<sup>1</sup> für Phenyl oder durch Methyl, Chlor oder Brom einfach substituiertes Phenyl steht und Z für Methyl oder Ethyl steht, darf R<sup>3</sup> nicht für Pyridyl oder einfach durch Methyl, Chlor oder Brom substituiertes Phenyl stehen.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

Α

für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

W

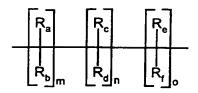
für Sauerstoff steht,

Z

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N- oder

-N(R $^{10}$ )-(CH $_2$ ) $_q$ - oder die Gruppe





## steht, oder A, Z und R<sup>1</sup> gemeinsam die Gruppe

5

bilden,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

n

für 1 – 6 steht,

10

Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

X

für die Gruppe =NR<sup>9</sup> steht,

Y

für die Gruppe -CH<sub>2</sub>- steht,

 $R^1$ 

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-

Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl,

Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-

oxadiazol oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl oder für ein- oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

 $C_1\text{-}C_4\text{-}Alkoxy$ , Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,

substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die

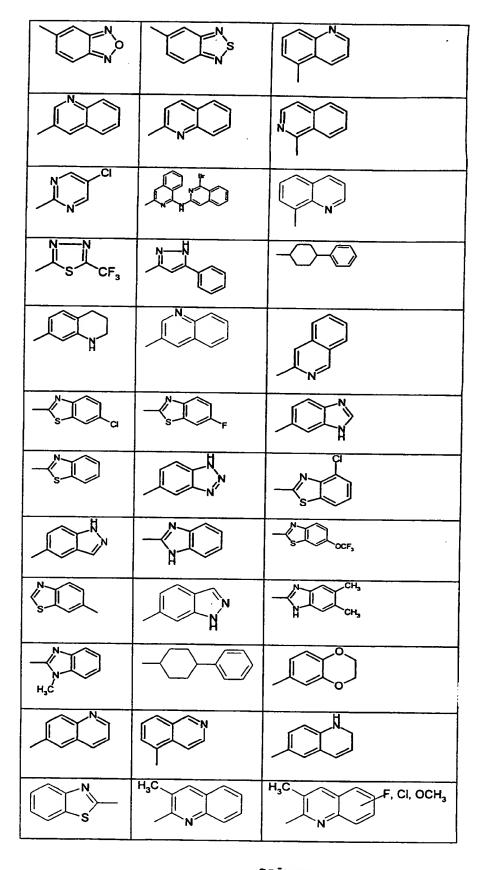
20

15



ATTER OF THE PARTY OF THE PARTY

## Gruppe



THIS PAGE BLANK (USPTO)

5 R<sup>2</sup> R<sup>3</sup>

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR<sup>2</sup> Grupp in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl

10

steht,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>
unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen,
Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,
unabhängig voneinander für Wasserstoff und
Halogen stehen,

oder für

die Gruppe

20 R<sup>9</sup>

für Wasserstoff steht,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

15

R<sup>10</sup> für Wass rstoff oder Methyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze, wobei, falls R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht, R<sup>1</sup> für Pyridyl st. ht,

oder

R<sup>1</sup> für Phenyl oder durch Methyl, Chlor oder Brom einfach substituiertes Phenyl steht und Z für Methyl oder Ethyl steht, darf R<sup>3</sup> nicht für Pyridyl oder einfach durch Methyl, Chlor oder Brom substituiertes Phenyl stehen.

10

15

5

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

Α

für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

W Z für Schwefel steht,

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N-,

 $-N(R^{10})$ - $(CH_2)_{q}$ - oder die Gruppe

$$\begin{array}{c|cccc}
R_a & R_c & R_e \\
R_b_m & R_d_n & R_f_o
\end{array}$$

steht, oder A, Z und  $R^1$  gemeinsam die Gruppe

THIS PAGE BLANK (USPTO)

10

15

bilden,

m, n und o

für 0 - 3 stehen,

q

für 1 – 6 steht.

 $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

X

für die Gruppe =NR<sup>9</sup> steht,

Υ

für die Gruppe -CH<sub>2</sub>- steht,

 $R^1$ 

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-

Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl,

Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl oder für ein- oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,

substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die

Gruppe

	N <sub>S</sub>	
N CI		
S CF <sub>3</sub>		<b>-</b> ◇ <b>-</b> ◇
		N
- STO CI	-\s\_F	

GEANDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

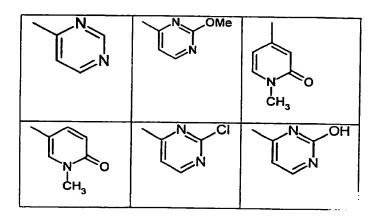
		→ OCF,
	The state of the s	Сн,
H,C		
N	H <sub>3</sub> C	F, CI, OCH <sub>3</sub>

 $\mathbb{R}^2$   $\mathbb{R}^3$ 

10

5

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR<sup>2</sup> Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder die Gruppe



THIS PACE BLAMM (USATO)

5

10

15

N CI	NOMe	NOH
O CH <sub>3</sub>	NH O	

steht,

 $R^5$  und  $R^6$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen,

R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup>

Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,

unabhängig voneinander für Wasserstoff und

Halogen stehen,

 $R^9$ 

für Wasserstoff steht,

 $R^{10}$ 

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten, sowie

deren Isomeren und Salze.

 Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

Α

für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

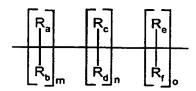
W

für zwei Wasserstoffatome steht,

Ζ

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N- oder

 $-N(R^{10})$ - $(CH_2)_q$ - oder die Gruppe



OLEGI MINO TO THE SHIP!

# steht, oder A, Z und R<sup>1</sup> gemeinsam die Gruppe

bilden,

5

m, n und o

für 0 - 3 stehen,

q

für 1 - 6 steht,

Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen.

Χ

für die Gruppe =NR<sup>9</sup> steht,

Υ

für die Gruppe -CH2- steht,

10  $R^1$ 

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-

Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl,

Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-

oxadiazol oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-

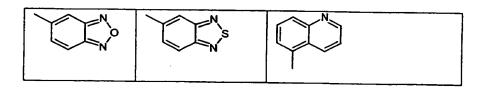
naphtyl oder für ein- oder mehrfach mit C1-C4-Alkyl,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,

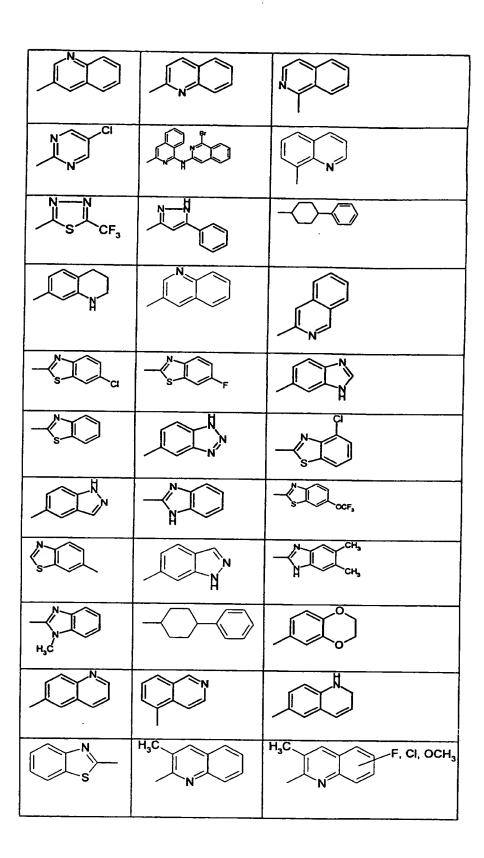
substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die

Gruppe

20



THIS PAGE BLANK (USPTO)



steht, wobei Phenyl, oder substituiertes

GEANDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5

 $R^2$ 

 $R^3$ 

Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an d r = NR<sup>2</sup>
Gruppe in der Bedeutung von A steh n,
für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy,

Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes

Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl

oder die Gruppe

10

steht,

R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen

Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,

R⁵und R<sup>6</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff und

Halogen stehen,

15

 $R^9$ 

für Wasserstoff steht,

 $R^{10}$ 

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten, sowie

deren Isomeren und Salze.

GÉANDERIES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

# 7. Verwendung der Verbindung n der allgemeinen Formel I

$$R^{5}$$
 $R^{6}$ 
 $R^{7}$ 
 $R^{3}$ 
 $R^{3}$ 

5

10

in der

Α

für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die

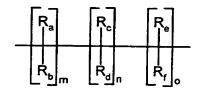
Gruppe =NR<sup>8</sup> steht,

Z

für die Gruppe = $NR^{10}$ , =N- oder - $N(R^{10})$ -( $CH_2$ )<sub>q</sub>-,

verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder die

Gruppe



15

steht,

oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe



A THE STATE OF THE

erin - -

e.

5

bilden.

m, n und o

für 0 - 3 steht,

q

für 1 – 6 steht,

Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

10

C<sub>1-4</sub> Alkyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen und / oder  $R_a$  und/ oder  $R_b$  mit  $R_c$  und/ oder  $R_d$  oder  $R_c$  mit  $R_e$ 

und/ oder Rf eine Bindung bilden können,

X

für die Gruppe =NR<sup>9</sup> steht.

Υ

für die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> steht,

p

für 1-4 steht,

15  $R^1$ 

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy,

Hydroxy, Nitro, Cyano, ein- oder mehrfach mit

Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy

substituiertes Naphthyl, Biphenyl, Phenyl,

Thiophenyl, Furanyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Chinolinyl

oder Isochinolinyl; oder 5-Chlor-2,3-Dihydroir Anyl,

2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl,

1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol,

20

THIS PAGE BLAMK (USPTO)

# 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl oder für die Gruppe

	S S	
	DO	N CI
	S CF <sub>3</sub>	TO
-\sum_cr	- SII,	
~\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		- S
		~SU_ocf,
S	Сн,	H <sub>3</sub> C
	H <sub>3</sub> C	H <sub>3</sub> C F, CI, OCH <sub>3</sub>

steht, wobei Phenyl, substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR<sup>2</sup> Gruppe in der Bedeutung von A stehen, THIS PAGE BLAMK (USPTO)

5

25

 $R^2$  $R^3$ 

für Wasserstoff od r C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht, für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Hydroxy substituiertes Naphthyl, Biphenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furanyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl oder für die Gruppe

10

15

20

25

steht,

 $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Carboxyalkyl stehen, oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam die Gruppe

bilden.

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl stehen,

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze, zur

Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofribroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsab-stoßungen und Glomerulopathie, fibrotische

Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der

GEÂNDERTES BLATE

THIS PACE BLAM (USON)

Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanisch in Vorrichtungen zum Off nhalten von Gefäß n wie z. B. Stents.

5

Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 8. 1 bis 6.

10

Arzneimittel gemäß Anspruch 8, zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, 9. Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofribroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, 15 wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von

20

25

Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 und Arzneimittel, gemäß den 10. Ansprüchen 6 und 8, mit geeigneten Formulierungs und Trägerstoffen.

Gefäßen wie z. B. Stents.

11. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 7. als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

30

12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, in Form eines pharmazeutischen Präparats für die enteral, parenterale und orale Applikation.

OLISTINIU THE HOUSE SHILL

# PATENT COOPERATION TREATY

# **PCT**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	TOD TUDEWARD ACTIO	SeeNotifica	tionofTransmittalofInternational Preliminary					
51673AWOM1XX	FOR FURTHER ACTIO	Examination	n Report (Form PCT/IPEA/416)					
International application No.	International filing date (da)		Priority date (day/month/year)					
PCT/EP99/08478	09 November 1999 (	09.11.99)	10 November 1998 (10.11.98)					
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 213/38, 409/12, 401/12, 213/40, 413/12, 417/12, 401/14, 405/12, C07C 237/30, C07D 213/61, 265/26, A61K 31/4409, 31/166, A61P 17/00, 35/00								
Applicant Se	CHERING AKTIENGE	SELLSCHA	FT					
This international preliminary exam and is transmitted to the applicant acts.		ed by this Inter	national Preliminary Examining Authority					
2. This REPORT consists of a total of	5heets, include	ling this cover	sheet.					
amended and are the basis fo	ied by ANNEXES, i.e., sheets r this report and/or sheets con Administrative Instructions u	taining rectific	on, claims and/or drawings which have been ations made before this Authority (see Rule					
These annexes consist of a to	tal of <u>26</u> sheets							
3. This report contains indications rela	ting to the following items:							
I Basis of the report								
II Priority								
III Non-establishment o	of opinion with regard to nove	lty, inventive s	ep and industrial applicability					
IV Lack of unity of inv	ention							
Reasoned statement								
VI Certain documents of			·					
VI Said Said	e international application							
	s on the international applicati	on	-					
VIII Certain observations	on the international applicati	Oli						
Date of submission of the demand	Date	of completion	of this report					
08 May 2000 (08.05	.00)	30 N	ovember 2000 (30.11.2000)					
Name and mailing address of the IPEA/EP	Auth	Authorized officer						
Facsimile No.	Tele	Telephone No.						

THIS PAGE BLANK (uspto)

International application No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

# PCT/EP99/08478

I. Basis	f the re	герогт								
1. With	regard to	to the elements of the international application:*								
	the inte	ternational application as originally filed								
$\boxtimes$	the des	scription:								
_	pages	1-71	, as originally filed							
	pages		, filed with the demand							
	pages	Glad with the letter of								
$\square$	the clai	aims:								
	pages		, as originally filed							
	pages									
	pages		, filed with the demand							
	pages	1.10	ovember 2000 (03.11.2000)							
Ш		awings:	, as originally filed							
	pages		, as originally fried							
	pages									
_	pages	, filed with the letter of								
	the seque	ence listing part of the description:								
	pages									
	pages		, filed with the demand							
	pages	, filed with the letter of								
the in These states and the in These states are states and the in These states are state	the lan the lan the lan or 55.3	inguage of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1 inguage of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).  Inguage of the translation furnished for the purposes of international preliminary examinational preliminary.	which is: (b)). ination (under Rule 55.2 and/							
$\Box$	•	ined in the international application in written form.								
Ħ		together with the international application in computer readable form.								
П		shed subsequently to this Authority in written form.								
		shed subsequently to this Authority in computer readable form.								
	The s	statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go b national application as filed has been furnished.	eyond the disclosure in the							
		statement that the information recorded in computer readable form is identical to the furnished.	written sequence listing has							
4.	The an	mendments have resulted in the cancellation of:								
		the description, pages								
		the claims, Nos.								
		the drawings, sheets/fig								
5. 🔀	This re	eport has been established as if (some of) the amendments had not been made, since the d the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**	ey have been considered to go							
in th		t sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation un rt as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not cont								
** Any	replacem	ment sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to	this report.							

THIS! MULE BLANK (USPTO)



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

## PCT/EP99/08478

III. Non-establishment f opini n with regard to novelty, inventive step and industrial applicability							
1. The o	questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be trially applicable have not been examined in respect of:						
	the entire international application.						
$\boxtimes$	claims Nos. 1(part),2(part),3(part),5,6,7(part),8(part),9(part),10(part),11,12						
becau	se:						
$\boxtimes$	the said international application, or the said claims Nos. 11-12 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):						
S	ee separate sheet						
	·						
	the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nosare so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):						
	·						
$\boxtimes$	the claims, or said claims Nos. 1(part),2(part),3(part),5,6,7(part),8(part),9(part),10(part) are so inadequately supported						
	by the description that no meaningful opinion could be formed.  no international search report has been established for said claims Nos.						
	1(part),2(part),3(part),5,6,7(part),8(part),9(part),10(part).						
2. A me	2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:						
	the written form has not been furnished or does not comply with the standard.						
	the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.						

THE PAGE BLANK (USPTO)

#### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

#### I. Basis of the report

3 2 .

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

CONTINUATION OF BOX I, point 5

The meanings of aryl as non-substituted naphthyl and optionally substituted biphenyl are included in the condition of the original version of the application (see page 7 of the description). Consequently, the specification of aryl in Claim 1 as phenyl, substituted phenyl or naphthyl only is regarded as an inadmissible extension (PCT Rule 70.2(c)).

#### CONTINUATION OF BOX III

- (i) This written opinion concerns only the compounds of general Formulae I and V, in which W stands for oxygen (PCT Rule 66.1(e)).
- (ii) Claims 11-12 concern a subject matter which, in the opinion of the Examiner, falls under PCT Rule 67.1(iv). Consequently, no expert opinion is established regarding the industrial applicability of the subject matter of these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

#### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

mernational application No. PCT/EP 99/08478

 Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Statement			
Novelty (N)	Claims	7 (part)	YES
	Claims	1(part)-4, 8(part)-12(part)	NO
Inventive step (IS)	Claims	1(part)-4, 7(part)-12(part)	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1(part)-4(part), 7(part)-10(part)	YES
	Claims		NO

#### 2. Citations and explanations

(i) This report makes reference to the following documents:

D1: US-A-3 409 668

D2: DE-A-34 06 416

D3: EP-A-0 564 356

D4: "Analgesic, anticonvulsant and antiinflammatory activities of 1H,3H-quinazoline2,4-diones", Chem. Abs. 110:165551h (1989),
XP002135868 & ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4),
223-32

D5: BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, Vol. 5-6, No. 2, 1975, pages 1331-1338

D6: J. Heterocyclic Chem, 12, 565 (1975)

D7: DE-A-26 52 144

D8: Chem. Abs., Vol.-85, No. 3 (1976), abstract no. 21433p

D9: WO-A-97/34895 (copy attached).

(ii) Claim 1 contains a condition (see the definition of  $R_1$ ). The applicant is requested to explain this condition and to indicate, if need be, the prior art that concerns this condition (PCT Rule 5.1(a)(ii)).

THIS FALLE BLANK (USPTO)

(iii) The conditions introduced in Claim 1 do not appear apt to establish novelty over D2 and D7.

The subject matter of Claim 1 still overlaps with the compounds of Formula (7) disclosed in D2 in the cases in which YR<sub>3</sub> stands for benzyl, A for =NR<sub>2</sub> and R<sub>1</sub> for imidazol-1-yl substituted one or several times by  $C_1$ - $C_6$ -alkyl.

The overlap with the compounds of Formula (VIII) disclosed in D7 in the cases in which  $R_1$  stands for pyridyl appears to be excluded. However, the claimed subject matter still appears to overlap in the cases in which  $R_1$  stands for phenyl, p=2-4 and  $R_3$  stands for pyridyl.

It seems that condition (b) should read: "..." or Z stands for  $-CH_2-$  and  $R_1$  for phenyl, and  $R_3$  must not stand for pyridyl, phenyl or phenyl substituted one or several times by methyl, chlorine or bromine.

(v) D9 is considered the closest prior art and discloses N-7-heterocyclyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines active as protein-tyrosine-kinase inhibitors.

The application addresses the problem of providing anthranilic acid amides which inhibit tyrosine phosphorylation and persistent angiogenesis. The proposed compounds appear to represent a solution to the problem (see pages 67-71 of the description). Consequently, an inventive step can be acknowledged, since the problem does not appear to be solved in an obvious manner, in view of the structural difference from the compounds of D9 (PCT Article 33(3)).

PARTY LANGE BLANK (USPTO)

#### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

international application No.
PCT/EP 99/08478

(vi) In the PCT Contracting States, there are no uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claim 7 in its present form. Patentability can also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the use of a compound in a medical treatment; it does, however, allow claims to the first use of a known compound in a medical treatment or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical treatment.

THIS PACE BLANK (USPTO)

### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/08478

VII.	Certain	defects	in	the	international	application
------	---------	---------	----	-----	---------------	-------------

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Pursuant to PCT Rule 5.1(a) (ii), the cited prior art documents D2 and D4-D8 should have been acknowledged in the description.

THIS PAGE BLANK (uspto)



#### WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro



# INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:

C07D 213/38, 409/12, 401/12, 213/40, 413/12, 401/12, 401/12, C07C 237/30, C07D 213/61, 417/12, 401/12, 401/12, 401/14, 401/12, 405/12, 417/12, 405/12, 265/26

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/27819

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

18. Mai 2000 (18.05.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/08478

(22) Internationales Anmeldedatum: 9. November 1999 (09.11.99)

(30) Prioritätsdaten:

9824579.8 199 10 396.8 10. November 1998 (10.11.98) GB

3. März 1999 (03.03.99)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHER-ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE). NOVARTIS AKTIENGE-SELLSCHAFT [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HUTH, Andreas [DE/DE];
Dammweg 113, D-12437 Berlin (DE). SEIDELMANN,
Dieter [DE/DE]; Stierstrasse 14, D-12159 Berlin (DE).
THIERAUCH, Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 47,
D-14169 Berlin (DE). BOLD, Guido [CH/CH]; Bleumatthöhe 16, CH-5073 Gipf-Oberfrick (CH). MANLEY,
Paul, William [GB/CH]; Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim (CH). FURET, Pascal [FR/FR]; 24, rue du Riegels-

bourg, F-68800 Thann (FR). WOOD, Jeanette, Marjorie [NZ/CH]; In den Kleematten 18, CH-4105 Biel-Benken (CH). MESTAN, Jürgen [DE/DE]; Simon-Veit-Gasse 4, D-79312 Emmendingen (DE). BRÜGGEN, Jose [DE/CH]; Schützengasse 5, CH-4125 Riehen (CH). FERRARI, Stefano [IT/CH]; Baselstrasse 63, CH-4132 Muttenz (CH). KRÜGER, Martin [DE/DE]; Heerrufer Weg 7 a, D-13465 Berlin (DE). OTTOW, Eckhard [DE/DE]; Moltkestrasse 48, D-12203 Berlin (DE). MENRAD, Andreas [DE/DE]; Allerstrasse 7, D-16515 Oranienburg (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Birkenallee 12, D-13158 Berlin (DE).

- (74) Anwalt: MAGER, Knut; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

- (54) Title: ANTRHRANILIC ACID AMIDES AND THE USE THEREOF AS MEDICAMENTS
- (54) Bezeichnung: ANTHRANILSÄUREAMIDE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL
- (57) Abstract

The invention relates to anthranilic acid amides and the use thereof as medicaments for the treatment of diseases that are triggered by persistent angiogenesis, in addition to intermediate products in the production of anthranilic acid amides.

#### (57) Zusammenfassung

Es werden Anthranilsäureamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden, sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Anthranilsäureamide beschrieben.

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL AM AT AU AZ BA BB BE BF BG BJ BR BY CA CF CG CH CI CM CN CU CZ DE DK EE	Albanien Armenien Österreich Australien Aserbaidschan Bosnien-Herzegowina Barbados Belgien Burkina Faso Bulgarien Benin Brasilien Belarus Kanada Zentralafrikanische Republik Kongo Schweiz Côte d'Ivoire Kamerun China Kuba Tschechische Republik Deutschland Dänemark Estland	ES FI FR GA GB GE GH GR HU IE IL IS IT JP KE KG KP KZ LC LI LK LR	Spanien Finnland Frankreich Gabun Vereinigtes Königreich Georgien Ghana Guinea Griechenland Ungarn Irland Israel Island Italien Japan Kenia Kirgisistan Demokratische Volksrepublik Korea Republik Korea Kasachstan St. Lucia Liechtenstein Sri Lanka Liberia	LS LT LU LV MC MD MG MK MI MN MR MV MX NE NL NO NZ PL PT RO RU SD SE SG	Lesotho Litauen Luxemburg Lettland Monaco Republik Moldau Madagaskar Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien Mali Mongolei Mauretanien Malawi Mexiko Niger Niederlande Norwegen Neuseeland Polen Portugal Rumänien Russische Föderation Sudan Schweden Singapur	SI SK SN SZ TD TG TJ TM TR TT UA UG US US VN YU ZW	Slowenien Slowakei Senegal Swasiland Tschad Togo Tadschikistan Turkmenistan Türkei Trinidad und Tobago Ukraine Uganda Vereinigte Staaten von Amerika Usbekistan Vietnam Jugoslawien Zimbabwe
--	---	---	---	---	---	--	--



## Anthranilsäureamide und deren Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft Anthranilsäureamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Anthranilsäureamide.

Persistente Angiogenese kann die Ursache für verschiedene Erkrankungen wie Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofribroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen und Artheriosklerose sein oder zu einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen führen.

Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors kann zur Behandlung derartiger Erkrankungen und anderer VEGF-induzierter pathologischer Angiogenese und vaskularer permeabiler Bedingungen, wie Tumor-Vaskularisierung, verwendet werden. Beispielsweise ist bekannt, daß durch lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren gehemmt werden kann.

25

20

Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen Rezeptor induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen wird.

V



Es sind bereits Phenyl-Anthranilamid-Derivate bekannt, die als Angiotensin Il-Antagonisten (EP 564 356) und als Entzündungshemmer und Anti-Ulcera-Verbindungen (U.S. 3,409,668) zur Anwendung kommen.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I

$$R^{5}$$
 $R^{6}$ 
 $R^{7}$ 
 $R^{3}$ 

in der

5

Α

w

Z

15

für die Gruppe =NR2 steht,

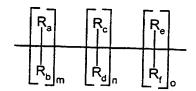
für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome

oder die Gruppe =NR<sup>8</sup> steht,

für die Gruppe =NR<sup>10</sup> oder =N-, -N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-,

verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder die

Gruppe



steht.

oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

bilden,

m, n und o

für 0 - 3 steht,

q

für 1 - 6 steht

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub>

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

C<sub>1-4</sub> Alkyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen und / oder  $R_{\hspace{-.2mm}\scriptscriptstyle a}$  und oder  $R_{\hspace{-.2mm}\scriptscriptstyle b}$  mit  $R_{\hspace{-.2mm}\scriptscriptstyle c}$  und oder  $R_{\hspace{-.2mm}\scriptscriptstyle d}$  oder R<sub>c</sub> mit R<sub>e</sub> und oder R<sub>f</sub> eine Bindung bilden können, oder bis zu zwei der Reste R<sub>a</sub>-R<sub>f</sub> eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu R¹ oder zu

R² schließen können,

15 X für die Gruppe =NR9 oder =N- steht,

Y

für die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> steht,

р

für 1-4 steht,

 $R^1$ 

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein-

oder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, ein-

oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-

Alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy substituiertes Aryl oder

Heteroaryl steht, mit Ausnahme der

Verbindungen, in denen Aryl unmittelbar an

20

10

PCT/EP99/08478

		die =NR <sup>2</sup> Gruppe in der Bedeutung von A
		gebunden ist,
	R <sup>2</sup>	für Wasserstoff oder C₁-₅-Alkyl steht oder mit
5		R <sub>a</sub> -R <sub>f</sub> von Z oder zu R₁ eine Brücke mit bis zu
		3 Ringgliedern bildet,
	R³	für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein-
		oder mehrfach mit Halogen, C <sub>1-6</sub> -Alkyl, C <sub>1-6</sub> -
		Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes
10		monozyklisches oder bizyklisches Aryl oder
	•	Heteroaryl steht,
	R⁴ ,R⁵, R⁵ und R <sup>7</sup>	unabhängig voneinander für Wasserstoff,
		Halogen oder unsubstituiertes oder
		gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit
15		Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl,
		C <sub>1-e</sub> -Carboxyalkyl stehen,
	,	oder R⁵ und R⁵ gemeinsam die Gruppe
		OCH
		O CH <sub>2</sub>
		bilden,
20	R <sup>8</sup> , R <sup>9</sup> und R <sup>10</sup>	unabhängig voneinander für Wasserstoff oder
		C <sub>1-6</sub> -Alkyl stehen,
		bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze,
		eine Tyrosinphosphorylierung bzw. die
		persistente Angiogenese stoppen und damit
25		das Wachstum und ein Ausbreiten von
		Tumoren verhindern.

Falls R<sup>2</sup> eine Brücke zu R<sup>1</sup> bildet, entstehen Heterocyclen, an die R<sup>1</sup> ankondensiert ist. Beispielsweise seien genannt:

5

Stellen  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_{1-4}$  Alkyl dar, so bildet Z eine Alkylkette.

Bilden  $R_a$  und/ oder  $R_b$  mit  $R_c$  und/ oder  $R_d$  oder  $R_c$ und/ oder  $R_d$  mit  $R_e$  und/ oder  $R_d$  eine Bindung, so steht Z für eine Alkenyl- oder Alkinylkette.

Bilden  $R_a$  -  $R_f$  eine Brücke mit sich selbst, so stellt Z eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe dar.

Bilden bis zu zwei der Reste R<sub>a</sub>-R<sub>f</sub> eine Brücke mit bis zu 3 C-Atomen zu R<sup>1</sup> aus, so ist Z zusammen mit R<sup>1</sup> ein benzo- oder hetarylkondensiertes (Ar) Cycloalkyl.

Beispielsweise seien genannt:

Schließt einer der Reste  $R_a$  -  $R_f$  zu  $R^2$  eine Brücke, so bildet sich ein Stickstoffheterozyklus, der durch eine Gruppe von  $R^1$  getrennt sein kann.

Beispielsweise seien genannt:

15

25

30

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl zu verstehen, wobei C<sub>1-4</sub>-Alkylreste bevorzugt werden.

Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen.

Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Die Alkenyl- und Alkinyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt und enthalten 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-1-yl, But-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-2-in

en-1-yl, But-1-en-3-yl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.

Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate, wobei bei benzokondensierten Heteroarylresten die Bindung sowohl am Heterozyklus als auch am Benzoring stehen kann.

Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils 1-, 2- oder 3-fach gleich oder verschieden substitutiert sein mit Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano,  $SO_qR^5$  oder  $C_{1-4}$ -Alkyl, wobei q für 0-2 steht.

5

10

15

Ist eine saure Funktion enthalten sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

Als besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

20

A W

für die Gruppe =NR2 steht,

für Sauerstoff, Schwefel, zwei

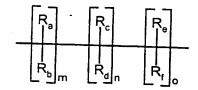
Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR<sup>8</sup>,

steht,

25

Z

für die Gruppe = $NR^{10}$ , =N- oder - $N(R^{10})$ -( $CH_2$ )<sub>q</sub>-, verzweigtes oder unverzweigtes  $C_{1-6}$ -Alkyl oder die Gruppe



## steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

5

bilden,

m, n und o

für 0 - 3 steht,

q

für 1 – 6 steht,

 $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

C<sub>1-4</sub> Alkyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

X

für die Gruppe =NR9 oder =N- steht,

Y

für die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> steht,

р

für 1-4 steht,

R<sup>1</sup>

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol,

6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl

oder für ein-oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-

C₄- Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,

substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die

Gruppe

15

10

20

	N S	
		N Ci
	S CF <sub>3</sub>	
-\sum_ci	-N-S-F	
-(s)		N CI
		-\sum_ocf,
	сн,	H <sub>3</sub> C
		PC"
	H <sub>3</sub> C	F. CI. OCH <sub>3</sub>

steht, wobei Phenyl, substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,

R <sub>a</sub> -R <sub>r</sub> von Z oder zu R, eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,  für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen C <sub>1.6</sub> -Alkyl, C <sub>1.6</sub> - Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monozyklisches oder bizyklisches Aryl oder monozyklisches oder bizyklisches Heteroaryl steht, unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1.6</sub> -Alkoxy oder C <sub>1.6</sub> - Alkyl stehen, oder R <sup>5</sup> und R <sup>6</sup> gemeinsam die Gruppe		R <sup>2</sup>	für Wasserstoff oder C <sub>1-e</sub> -Alkyl steht oder mit
für unsubstituiertes oder gegebenenfalls einoder mehrfach mit Halogen C <sub>1-6</sub> -Alkyl, C <sub>1-6</sub> - Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monozyklisches oder bizyklisches Aryl oder monozyklisches oder bizyklisches Heteroaryl steht, unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy oder C <sub>1-6</sub> - Alkyl stehen,			
oder mehrfach mit Halogen C <sub>1.6</sub> -Alkyl, C <sub>1.6</sub> - Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monozyklisches oder bizyklisches Aryl oder monozyklisches oder bizyklisches Heteroaryl steht,  R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> und R <sup>7</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1.6</sub> -Alkoxy oder C <sub>1.6</sub> - Alkyl stehen,			3 Ringgliedern bildet,
Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monozyklisches oder bizyklisches Aryl oder monozyklisches oder bizyklisches Heteroaryl steht,  R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> und R <sup>7</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy oder C <sub>1-6</sub> - Alkyl stehen,	5	R <sup>3</sup>	für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein-
monozyklisches oder bizyklisches Aryl oder monozyklisches oder bizyklisches Heteroaryl steht,  R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> und R <sup>7</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy oder C <sub>1-6</sub> -  Alkyl stehen,		•	oder mehrfach mit Halogen C <sub>1-6</sub> -Alkyl, C <sub>1-6</sub> -
monozyklisches oder bizyklisches Heteroaryl steht,  R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> und R <sup>7</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy oder C <sub>1-6</sub> - Alkyl stehen,			Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes
steht,  R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> und R <sup>7</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy oder C <sub>1-6</sub> - Alkyl stehen,			monozyklisches oder bizyklisches Aryl oder
R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> und R <sup>7</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy oder C <sub>1-6</sub> - Alkyl stehen,			monozyklisches oder bizyklisches Heteroaryl
Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy oder C <sub>1-6</sub> -  Alkyl stehen,	10		steht,
gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy oder C <sub>1-6</sub> - Alkyl stehen,		$R^4$ , $R^5$ , $R^6$ und $R^7$	unabhängig voneinander für Wasserstoff,
Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy oder C <sub>1-6</sub> -  Alkyl stehen,			Halogen oder unsubstituiertes oder
Alkyl stehen,			gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit
Aikyi stellell,			Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy oder C <sub>1-6</sub> -
oder R⁵ und R⁵ gemeinsam die Gruppe  O CH₂	15		Alkyl stehen,
$ O$ $CH_2$			oder R⁵ und R⁵ gemeinsam die Gruppe
			O CH
			O CH <sub>2</sub>
bilden,			bilden,
20 R <sup>8</sup> , R <sup>9</sup> und R <sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder	20	R <sup>8</sup> , R <sup>9</sup> und R <sup>10</sup>	unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen,

25 Auch besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

$$R^{5}$$
 $R^{6}$ 
 $R^{7}$ 
 $R^{3}$ 

in der

5

Α

W

Ζ

für die Gruppe =NR² steht,

für Sauerstoff, Schwefel oder zwei

Wasserstoffatome steht,

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N-, -N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- oder die Gruppe

steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

bilden,

m, n und o für 0 – 3 stehen, q · für 1 – 6 steht, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen, 5 X für die Gruppe =NR9 oder =N- steht, Υ für die Gruppe -CH2- steht,  $R^1$ für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-10 Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl, oder für ein- oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

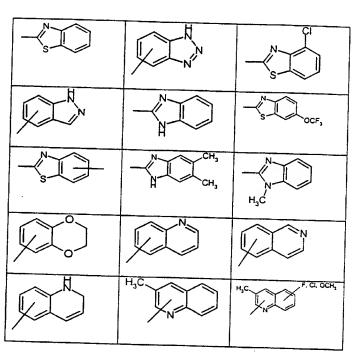
	Ns Ns	
		N CI
	S CF <sub>3</sub>	
s C	¬N F	

C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

Pyridyl oder für die Gruppe

Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder

15



steht, wobei Phenyl, oder substituiertes
Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der
=NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,
für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder mit Hydroxy, Halogen, Methyl
oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl
oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder die
Gruppe

N N	NOMe	CH <sub>3</sub>
N CI	NOH	VN_CH₃
NH		

5

 $R^2$ 

 $R^3$ 

10

steht,

R⁵ und R6	unabhängig voneinander für Wasserstoff,
	Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl
-	stehen,
R <sup>a</sup> and R <sup>7</sup>	unabhängig voneinander für Wasserstoff oder
	Halogen stehen,
R <sup>9</sup>	für Wasserstoff steht,
R <sup>10</sup>	für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,
sowie deren Isom	neren und Salze.

5

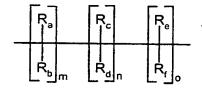
Als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

W für Sauerstoff steht,

5 Z für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N-,

-N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- oder die Gruppe



steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

bilden,

 $m,\,n\;und\;o$ 

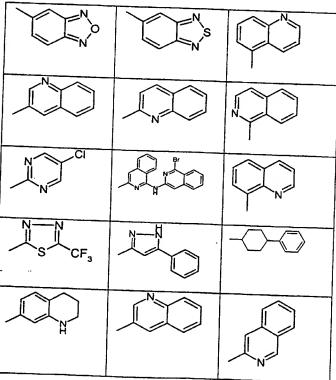
für 0 – 3 stehen,

q

für 1 – 6 steht,

5  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ 

	'aı 'b, 'c, l'd, l'e, l'f	unabhängig voneinander für Wasserstoff oder
		Methyl oder die Gruppe =NR¹º stehen,
	X	für die Gruppe =NR <sup>9</sup> oder =N- steht,
	Υ	für die Gruppe -CH <sub>2</sub> - steht,
	R¹	für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-
10		Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,
		6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-
		Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol
		oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-
	· ·	naphtyl oder für ein- oder mehrfach mit C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -
15		Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Halogen,
		Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder
		Pyridyl oder für die Gruppe
	•	
		THE



- SI) ci	S	
-\s\		~ S
		N OCF,
		NT CH,
H <sub>2</sub> C		
CT <sub>s</sub>	H <sub>3</sub> C	H <sub>3</sub> C
	H <sub>3</sub> C	

 $R^2$ 

 $R^3$ 

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes
Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der
=NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,
für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit
Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy
substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe

N.	N. OMe	
	NOME	CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	N CI	NOH
N CI	NOMe	NOH
CH3	NH .	

steht,

R⁵ und R6

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

5

15

Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl

stehen,

R⁴ und R7

unabhängig voneinander für Wasserstoff und

Halogen stehen,

 $R^9$ 

R<sup>10</sup>

für Wasserstoff steht,

10

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

Ebenfalls als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

Α

für die Gruppe =NR2 steht,

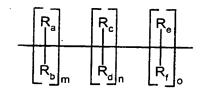
W

für Schwefel steht,

Z

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N-,

 $-N(R^{10})-(CH_2)_q$ - oder die Gruppe



steht, oder A, Z und R1 gemeinsam die Gruppe

5

bilden,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

für 1 – 6 steht,

 $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

für die Gruppe =NR9 oder =N- steht,

X Υ

für die Gruppe -CH2- steht,

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

R¹

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol

oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-

naphtyl oder für ein- oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder

15

10

## Pyridyl oder für die Gruppe

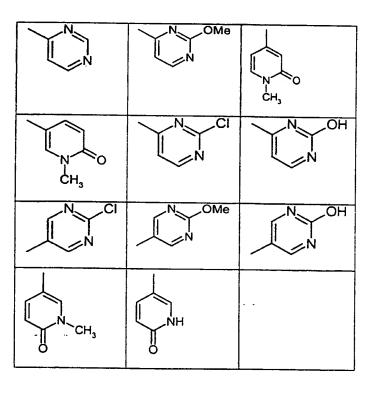
Tho	N S	
		P
N CI		
N—N S CF <sub>3</sub>		
I I		
S	S	
		~S CI
		→ S OCF,
		от сн <sub>3</sub>
H <sub>3</sub> C		

 $R^2$ 

 $R^3$ 

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes
Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der
=NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,
für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit
Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy
substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe



steht,

R⁵ und R6

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl

stehen,

5

R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff und

Halogen stehen,

 $R^9$ 

für Wasserstoff steht,

R<sup>10</sup>

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren und Salze.

10

15

Ebenfalls als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

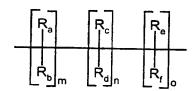
Α

für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

W Z für zwei Wasserstoffatome steht,

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N-,

 $-N(R^{10})-(CH_2)_q$ - oder die Gruppe



steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

bilden,

m, n und o

für 0 - 3 stehen,

q

für 1 – 6 steht.

5  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ 

idi i – 6 steri

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe =NR¹0 stehen,

X

für die Gruppe =NR9 oder =N- steht.

Υ

für die Gruppe -CH<sub>2</sub>- steht,

 $R^1$ 

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol

oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-

naphtyl oder für ein- oder mehrfach mit  $C_1$ - $C_4$ -

Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder

Pyridyl oder für die Gruppe

15

10

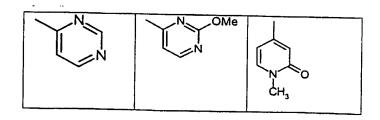
N A	T N =	
-SIJ CI	S S	
S S		N CI
		N OCF,
S C		от Сн, Сн,
H <sub>3</sub> C		
CT'S-	H <sub>3</sub> C	H,C F. CI. OCH,

 $R^2$ 

 $\mathbb{R}^3$ 

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes
Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der
=NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,
für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit
Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy
substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe



steht,

5 R⁴ und R<sup>7</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl

stehen,

R⁵und R6

unabhängig voneinander für Wasserstoff und

Halogen stehen,

10

R⁵

für Wasserstoff steht,

 $R^{10}$ 

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren und Salze.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Phosphorylierung, d. h. bestimmte Tyrosinkinasen können selektiv inhibiert werden, wobei die persistente Angiogenese gestoppt werden kann. Somit wird beispielsweise das Wachstum und die Ausbreitung von Tumoren unterbunden.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine persistente Angiogenese hervorgerufen werden.

Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren.

20

25

5

10

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofribroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenfalls zum Einsatz kommen bei der Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehand-

lung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.

Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen erleichtert.

Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

15

20

Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofribroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom,

Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne
Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie
Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose,
Verletzungen des Nervengewebes, Hemmung der Reocclusion von Gefäßen
nach Ballonkathetherbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem
Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie
z. B. Stents.

20

25

Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten

sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel

oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder
Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel

Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und

ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Die oben beschrieben Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I dadurch, daß man
  - a) eine Verbindung der Formel II

15

20

$$R^{5}$$
 $R^{4}$ 
 $R^{5}$ 
 $R^{6}$ 
 $R^{7}$ 
 $R^{7}$ 
 $R^{6}$ 
 $R^{7}$ 
 $R^{7}$ 

worin  $R^4$  bis  $R^7$  die obige Bedeutung haben und T H oder eine Schutzgruppe und A Halogen oder  $OR^{13}$  ist, wobei  $R^{13}$  ein Wasserstoffatom,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $C_{1-4}$ -Acyl bedeutet oder einen Ring mit T schliesst, zunächst N alkyliert und dann COA in ein Amid überführt und dann gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet oder zunächst in daß Amid überführt und anschließend N-alkyliert oder

b) eine Verbindung der Formel III worin R<sup>4</sup> bis R<sup>7</sup> die obige Bedeutung haben und T H oder eine Schutzgruppe bedeuten orthometalliert und dann durch Abfang mit einem Elektrophil in ein Amid überführt, dann die Schutzgruppe abspaltet und die Aminogruppe alkyliert,

oder

5

c) eine Verbindung der Formel IV worin R<sup>4</sup> bis R<sup>7</sup> die obige Bedeutung haben und T H oder eine Schutzgruppe und B Halogen oder O-Triflat, O-Tosylat oder O-Mesylat bedeuten in ein Amid überführt, dann die Schutzgruppe abspaltet und die Aminogruppe alkyliert

10

15

Die Reihenfolge der Schritte kann in allen drei Fällen vertauscht werden.

Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.

Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Diese Methode ist auch bei ungeschützten Anthranilsäureestern anwendbar. Enthält das Molekül zwei Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt.

20

Beim Einsatz von Nitrilen statt des Esters erhält man unter analogen Bedingungen Amidine.

Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten
Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodiimid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid oder auch mit vorgebildeten Reagenzien wie zum Beispiel HATU (Chem. Comm. 1994, 201)
oder BTU, bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 80°C mit dem Amin bei HATU vorzugsweise bei Raumtemperatur umgesetzt werden. Diese Methoden sind auch bei den



ungeschützten Anthranilsäuren zu benutzen. Für die Amidbildung kann auch das Verfahren über das gemischte Säureanhydrid, Imidazolid oder Azid eingesetzt werden. Ein vorheriger Schutz der Aminogruppe beispielsweise als Amid ist nicht in allen Fällen erforderlich, kann die Reaktion aber günstig beeinflussen. Ein besonderes Ausgangsmaterial sind Isatosäureanhydride, bei denen der Schutz der Aminogruppe und die Aktivierung der Säurefunktion gleichzeitig vorliegen.

Wenn man das Amin vorher in die BOC-geschützte Verbindung überführt, lässt 10 sich die ortho-Stellung durch Umsetzung mit metallorganischen Verbindungen wie beispielsweise n-Butyllithium metallieren und anschliessend mit Isocyanaten oder Isothiocyanaten zu den Anthranilamiden bzw. Anthranilthioamiden abfangen. Ein Brom- oder Jodsubstituent in dieser ortho-Stellung erleichtern durch Halogen-Metall-Austausch die ortho-Metallierung. Als 15 Lösungsmittel eignen sich Ether wie Diethylether oder Tetrahydrofuran oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan aber auch Mischungen daraus. Die Zugabe von Komplexbildnern wie Tetramethylethylendiamin (TMEDA) ist vorteilhaft. Die Temperaturen bewegen sich zwischen -78°C und Raumtemperatur. Die Spaltung der BOC-Amide erfolgt durch Behandlung mit Säuren wie 20 Trifluoressigsäure ohne Lösungsmittel oder in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels oder mit wässriger Salzsäure vorzugsweise 1N-Salzsäure in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dioxan bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels. 25

Die Amidgruppe kann aber auch durch Carbonylierung eingeführt werden. Dazu geht man von den entsprechenden Verbindungen der Formel IV (o-Jod-, o-Brom- oder o-Triflyloxyanilinen) aus, die mit Kohlenmonoxid bei Normal- oder auch erhöhtem Druck und einem Amin in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren wie zum Beispiel Palladium(II)chlorid oder Palladium(II) acetat oder auch Palladiumtetrakistriphenylphosphin in

10

20

25

30

Lösungsmitteln wie Dimethylformamid umgesetzt werden. Die Zugabe eines Liganden wie Triphenylphosphin und die Zugabe einer Base wie Tributylamin kann vorteilhaft sein. (s. beispielsweise J.Org.Chem. 1974, 3327; J.Org.Chem. 1996, 7482; Synth. Comm. 1997, 367; Tetr.Lett 1998, 2835)

Sollen verschiedene Amidgruppen in das Molekül eingeführt werden, muss beispielsweise die zweite Estergruppe nach der Erzeugung der ersten Amidgruppe in das Molekül eingeführt und dann amidiert werden oder man hat ein Molekül in dem eine Gruppe als Ester, die andere als Säure vorliegt und amidiert die beiden Gruppen nacheinander nach verschiedenen Methoden.

Thioamide sind aus den Anthranilamiden durch Umsetzung mit
Diphosphadithianen nach Bull Soc.Chim.Belg. 87, 229,1978 oder durch
Umsetzung mit Phosphorpentasulfid in Lösungsmitteln wie Pyridin oder auch ohne Lösungsmittel bei Temperaturen von 0°C bis 200°C zu erhalten.

Die Produkte können als elektronenreiche Aromaten auch elektrophilen aromatischen Substitutionen unterworfen werden. Die Substitution erfolgt dann in der ortho- oder para-Position zu der oder einer der Aminogruppe(n). So kann durch Friedel-Crafts-Acylierung mit Säurechloriden in Gegenwart von Friedel-Crafts Katalysatoren wie zum Beispiel Aluminiumtrichlorid in Lösungsmitteln wie Nitromethan, Schwefelkohlenstoff, Methylenchlorid oder Nitrobenzol bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei Raumtemperatur acyliert werden.

Es kann nach literaturbekannten Verfahren beispielsweise durch Nitriersäure, verschieden konzentrierte Salpetersäure ohne Lösungsmittel oder durch Metallnitrate wie beispielsweise Kupfer(II)nitrat oder Eisen(III)nitrat in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Eisessig oder auch in Acetanhydrid eine oder mehrere Nitrogruppen eingeführt werden.

20

Die Einführung von Halogenen erfolgt nach literaturbekannten Verfahren z.B. durch Umsetzung mit Brom, N-Brom- oder N-Jodsuccinimid oder Urotropinhydrotribromid in polaren Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Acetonitril, Methylenchlorid, Eisessig oder Dimethylformamid.

Die Reduktion der Nitrogruppe wird in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Als Katalysatoren für die Reduktion sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin oder auch Palladiumhydroxid gegebenenfalls auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff können auch zum Beispiel Ammoniumformiat, Cyclohexen oder Hydrazin in bekannter Weise benutzt werden. Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-(III)-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Als Reduktionsmittel ist auch Eisen nutzbar. Die Reaktion wird dann in Gegenwart einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Ammoniumchlorid gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels wie zum Beispiel Wasser, Methanol etc. durchgeführt. Bei verlängerter Reaktionszeit kann bei dieser Variante eine Acylierung der Aminogruppe eintreten.

Wird eine Alkylierung einer Aminogruppe gewünscht, so kann nach üblichen Methoden - beispielsweise mit Alkylhalogeniden - oder nach der Mitsunobu Variante durch Umsetzung mit einem Alkohol in Gegenwart von beispielsweise Triphenylphosphin und Azodicarbonsäureester alkyliert werden. Man kann auch das Amin einer reduktiven Alkylierung mit Aldehyden oder Ketonen unterwerfen, wobei man in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Ethanol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt. Wenn man von einer primären Aminogruppe ausgeht, so kann man gegebenenfalls nacheinander mit zwei verschiedenen Carbonylverbindungen umsetzen, wobei man gemischte Derivate erhält [Literatur z.B. Verardo et al. Synthesis (1993), 121; Synthesis

(1991), 447; Kawaguchi, Synthesis (1985), 701; Micovic et al. Synthesis (1991), 1043].

- Es kann vorteilhaft sein, zunächst die Schiffsche Base durch Umsetzung des Aldehyds mit dem Amin in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Methanol, gegebenenfalls unter Zugabe von Hilfsstoffen wie Eisessig zu bilden und dann erst Reduktionsmittel wie z. B. Natriumcyanoborhydrid zuzusetzen.
- Die Hydrierung von Alken-oder Alkingruppen im Molekül erfolgt in üblicher Weise beispielsweise durch katalytisch erregten Wasserstoff. Als Katalysatoren können Schwermetalle wie Palladium oder Platin, gegebenenfalls auf einem Träger oder Raney-Nickel benutzt werden. Als Lösungsmittel kommen Alkohole wie z.B. Ethanol in Frage. Es wird bei Temperaturen von 0° C bis zum
   Siedepunkt des Lösungsmittels und bei Drücken bis zu 20 Bar, vorzugsweise aber bei Raumtemperatur und Normaldruck gearbeitet. Durch die Verwendung von Katalysatoren, wie beispielsweise eines Lindlar-Katalysators lassen sich Dreifachbindungen zu Doppelbindungen partiell hydrieren, wobei vorzugsweise die Z-Form entsteht.

20

25

30

Die Acylierung einer Aminogruppe erfolgt in üblicher Weise beispielsweise mit einem Säurehalogenid oder Säureanhydrid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Dimethylaminopyridin in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Pyridin, nach der Schotten-Baumann-Variante in wäßriger Lösung bei schwach alkalischem pH-Wert oder durch Umsetzung mit einem Anhydrid in Eisessig.

Die Einführung der Halogene Chlor, Brom, Jod oder der Azidogruppe über eine Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediär gebildeten Diazoniumsalze mit Kupfer(I)chlorid oder Kupfer(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure oder mit Kaliumjodid umsetzt.

Wenn ein organischer Salpetrigsäureester benutzt wird, kann man die Halogene z.B. durch Zusatz von Methylenjodid oder Tetrabrommethan einführen in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid. Die Entfernung der Aminogruppe kann entweder durch Umsetzung mit einem organischen Salpetrigsäureester in Tetrahydrofuran oder durch Diazotierung und reduktive Verkochung des Diazoniumsalzes beispielsweise mit phosphoriger Säure gegebenenfalls unter Zugabe von Kupfer (I) oxid bewerkstelligt werden.

10

Die Einführung von Fluor gelingt beispielsweise durch Balz-Schiemann-Reaktion des Diazoniumtetrafluorborates oder nach J. Fluor. Chem. **76**,1996,59-62 durch Diazotierung i.G. von HFxPyridin und anschliessende Verkochung gegebenenfalls i.G. einer Fluoridionenquelle wie z.B.

15 Tetrabutylammoniumfluorid.

Die Einführung der Azidogruppe gelingt nach Diazotierung durch Umsetzung mit Natriumazid bei Raumtemperatur.

Etherspaltungen werden nach literaturüblichen Verfahren durchgeführt. Dabei kann auch bei mehreren im Molekül vorhandenen Gruppen eine selektive Spaltung erreicht werden. Dabei wird der Ether beispielsweise mit Bortribromid in Lösungsmitteln wie Dichlormethan bei Temperaturen zwischen –100 °C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei –78 °C behandelt. Es ist aber auch möglich, den Ether durch Natriumthiomethylat in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid zu spalten. Die Temperatur kann zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 150°C liegen.

Die N- oder O-Alkylierung von Amiden wie dem Pyrid-2-on bzw 230 Hydroxypyridin gelingt nach literaturbekannten Methoden. So erreicht man mit
Basen wie Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat in Lösungsmitteln wie
Dimethylformamid und Alkylierung mit Alkylhalogeniden wie Methyljodid eine N-

10

15

20

Alkylierung. Mit Basen wie Silberkarbonat iin Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Toluol oder Vorzugsweise Mischungen davon mit Alkylhalogeniden wie Methyljodid eine O-Alkylierung. Eine O-Alkylierung erhält man auch beim Umsatz mit Trialkyloxoniumtetrafluoroborat in inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid. Die Umsetzung mit Diazomethan oder Trimethylsilyldiazomethan in Lösungsmitteln wie Methanol oder Toluol vorzugsweise in Mischungen davon bei Temperaturen bis zum Siedepunkt der Lösungsmittel vorzugsweise aber bei Raumtemperatur erhält man Gemische aus N-und O-Alkylderivaten. Die Methoden ermöglichen eine selektive Alkylierung des Pyridons gegenüber dem Benzoesäureamid.

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

5

10

R9

25

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Isatosäure-Derivate der allgemeinen Formel V

$$R^{5}$$
 $R^{6}$ 
 $R^{7}$ 
 $R^{3}$ 

٧.

in der  $R^3 - R^7$ , X, Y und W die in der allgemeinen Formel I beschriebenen Bedeutungen haben und in der A für die Gruppe =N $R^2$  oder Sauerstoff steht und Z und  $R^1$  gemeinsam eine an X gebundene =C=O Gruppe bilden, sowie deren Isomeren und Salze, als wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Besonders wertvoll sind solche Zwischenprodukte der allgemeinen Formel V, in der

	A und W	für Sauerstoff stehen,
15	Z und R¹	gemeinsam eine an X gebundene =C=O Gruppe
		bilden,
	X	für die Gruppe =NR <sup>9</sup> oder =N- steht,
	Υ	für die Gruppe -CH₂- steht,
	R <sup>3</sup>	für Pyridyl oder durch Hydroxy, Brom, Methyl oder
20		Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-
		Tetrahydronaphthyl steht,
	R⁵ und R⁵	für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Methoxy oder
		Trifluormethyl stehen,
	R⁴und R <sup>7</sup>	für Wasserstoff stehen,

für Wasserstoff steht,

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

Die Zwischenprodukte sind teilweise selbst aktiv und können somit ebenfalls zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofribroma,

- Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose,
- Verletzungen des Nervengewebes, Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents., zum Einsatz kommen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

5

## Beispiel 1.0

Herstellung von N – (4 – Pyridylmethyl) – anthranilsäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wird ein Gemisch von 7,5 g Anthranilsäuremethylester und 8,6 g Pyridin- 4 – carbaldehyd in 300 ml Methanol mit 3 ml Essigsäure versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 5,7 g Natriumcyanoborhydrid (85 %ig) versetzt und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden nochmals 1,14 g Natriumcyanoborhydrid (85 %ig) nachgegeben und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die getrocknete organische Phase wird eingedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel, unter Verwendung von Hexan/ Essigester (1+1), gereinigt.

Man erhält 10,2 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 85,6 °C

# Beispiel 2.0

Herstellung von N -(3 - Phenylprop -1- yl) –N2- (4 - pyridylmethyl) - anthranilsäureamid

5

10

242 mg N – (4 – Pyridylmethyl) - anthranilsäuremethylester werden in 3,5 ml Toluol vorgelegt, mit 202 mg 3-Phenylpropylamin versetzt und bei 0°C zügig mit 0,75 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann 1 Stunde bei Raumtemperatur und anschließend 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird anschließend aus Essigester umkristallisiert.

15

Man erhält 265 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 117,4 °C.

20 Ir

In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 2.0 werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

L. Å

$$\begin{array}{c}
0\\
N < R^1\\
R^2\\
N = R^3
\end{array}$$

$$R^{2}$$
,  $R^{9} = H$ 

$$R^3 = -CH_2$$

Beispiel	R¹	Schmelzpunkt °C
2.1	—CH <sub>2</sub> —CI	133,4
2.2		152,8
2.3	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CI	107,7
2.4	-NH-CI	ÖI
2.5	N(CH <sub>3</sub> )-	123-124
2.6	-CH <sub>2</sub>	88,1
2.7	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	114,5
2.8	F —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	170,5
2.9	OMe	65,5
2.10	-CH <sub>2</sub> -N	Öl

Beispiel	R'	Schmelzpunk °C
2.11		119
	_CH₂	
2.12		156,2
2.13	ĊH(CH <sub>3</sub> )	
2.10		121,7
2.14	—(CH <sub>2</sub> )3—CI	Öl
2.15	—СH(СН <sub>3</sub> )—СI	166,4
2.16	—CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )—CI	Öl
2.17	—СH(CH <sub>3</sub> )-СН <sub>2</sub> —СI	132,9
2.18	—CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )—	Öl
2.19	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	133,8
2.20	CI	ÖI
2.21	OMe OMe	ÖI
2.22		Öl
2.23	N <sub>S</sub>	Öl

Beispi I	R <sup>1</sup>	Schmelzpunkt °C
2.24		ÖI
2.25	, N	ÖI
2.26		129,7
2.27		182,4
2.28	N	105-106
2.29	N	94-95
2.30		ÖI
2.31		152,3
2.32	N CI	173-175
2.33	Br N	190-192
2.34		176,4
2.35	OMe	110-111

Beispiel	R¹	Schmelzpunkt °C
2.36	ОН	157-159
2.37		118-120
2.38		119-121
2.39	CI	130-132
2.40		128-129
2.41	N-N S F	172-174
2.42	F	155-156
2.43		167
2.44		178,8
2.45		ÖI
2.46		Öl
2.47		140-142

Beispi I	R¹	Schmelzpunkt °C
2.48		116-118
2.49		96-99
2.50		169,4
2.51		145-147
2.52		141,1
2.53		160,6
2.54		134,3
2.55	N	ÖI
2.56		157,5
2.76	H <sub>3</sub> C	195
2.77	H <sub>3</sub> C CI	198
2.78	H <sub>3</sub> C CI	192

Beispi I	R¹	Schmelzpunkt °C
2.79	H <sub>3</sub> C F	215
2.80	H <sub>3</sub> C	161
2.81	H <sub>3</sub> C OMe	169
2.82	H <sub>3</sub> C OMe	132
2.83	N CI	194

$$\begin{array}{c}
0\\
N \\
R^2\\
N-R^3\\
R^9
\end{array}$$

 $R^2 = -CH_3$   $R^9 = H$ 

$$R^3 = -CH_{\overline{2}}$$

10

Beispiel	R¹	Schmelzpunkt °C
2.57	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	ÖI

$$R^{5}$$
 $R^{6}$ 
 $N R^{2}$ 
 $R^{9}$ 

$$R^{2}$$
,  $R^{9} = H$ 

Beispiel	R <sup>6</sup>	R⁵	R⁴	R³	R¹	Schmelzpunkt °C
2.58	н	CI	Н	-CH <sub>2</sub>	—CH <sub>2</sub> —CI	Öl
2.59	Н	Н	CI	-CH <sub>2</sub>	—сн <sub>2</sub> —сі	135-136
2.60	Н	CI	Н	-CH <sub>2</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Öl

Beispiel	R <sup>6</sup>	R⁵	R <sup>4</sup>	R³	R¹	Schm Izpunkt °C
2.61	H	Н	CI	-CH <sub>2</sub>		193-195
2.62	Н	CI	H	-CH <sub>2</sub>		186,8
2.63	Н	F	Н	-CH <sub>2</sub>		ÖI
2.64	Н	CI	Н	-CH <sub>2</sub> N		Öl
2.65	F	Н	Н	-CH <sub>2</sub>		168,6
2.66	Н	CI	Н	-CH <sub>2</sub>		Öl
2.67	Н	F	Н	-CH <sub>2</sub>		Öl
2.68	Η	CI	Н	-CH <sub>2</sub>	N CI	ÖI
2.69	Н	F	Н	-CH <sub>2</sub>	N CI	ÖI
2.84	CI	Н	Н	-CH <sub>2</sub>		165.6
2.85	Н	Н	F	-CH <sub>2</sub>	N	Harz
2.86	F	F	Н	-CH <sub>2</sub>	N	206.0

Beispiel	R°	R³	В	Schmelzpunkt °C
2.70	Н	—CH <sub>2</sub> ——N		Öl
2.71	Н	—CH <sub>2</sub> —N	_N	136,8
2.72	H	—CH <sub>2</sub> —		Öl
2.73	Н	—CH₂ OMe	CI	ÖI
2.74	Н	—CH <sub>2</sub> —N	H <sub>2</sub> N N N N	ÖI
2.75	H	—CH <sub>2</sub>	D C C	Öl

# B ispiel 3.0

5 Herstellung von N-(4-Chlorbenzyl)-N2-(4-methoxybenzyl)anthranilamid

425 mg N –( 4 – Methoxybenzyl)isatosäureanhydrid werden in 20 ml Tetrahydrofuran p.A. gelöst, mit 234 mg 4-Chlorbenzylamin versetzt und 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt, in Essigester aufgenommen, gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Ethylalkohol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 130,5 °C.

15

10

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

$$\begin{array}{c}
0\\
N \\
R^{2}\\
N-R^{3}
\end{array}$$

20

$$R^{2}$$
,  $R^{9} = H$ 

Beispiel	R³	R¹	Schmelzpunkt °C
3.1	—CH <sub>2</sub> —QMe	—CH <sub>2</sub> —OMe	100,7
3.2	CH <sub>2</sub> OMe	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	110,5

## Beispiel 4.0

5

10

Herstellung von N-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-N2-(4-hydroxybenzyl)anthranilamid

71 mg N-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-N2-(4-methoxybenzyl)anthranilamid werden unter Stickstoffatmosphäre in 2 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und mit 76 mg Natriumthiomethylat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 30 ml Wasser versetzt und anschließend mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Hexan + Essigester (7 + 3) als Elutionsmittel chromatographiert.

15 Man erhält 23 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 103 – 105 °C.

## B ispiel 5.0

Herstellung von 2-[( -2-Chlorpyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid

300mg 2-[Amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid werden in 6ml Methanol mit 0,06ml Eisessig und 523mg einer 39%igen Lösung von 2-Chlor-4-pyridincarbaldehyd in Methylenchlorid und Essigester versetzt und 20h bei
Raumtemperatur unter Argon gerührt. Anschliessend werden 96mg
Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 6h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen am Vakuum wird der Rückstand in 30ml einer verdünnten Lösung von Natrimhydrogencarbonat in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel chromatographiert. Nach Zusammenfassen und Einengen der entsprechenden Fraktionen erhält man 56mg 2-[( -2-Chlorpyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid.

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

$$R^5$$
 $R^6$ 
 $NH$ 
 $R^3$ 

Beispiel	R¹	R³	R <sup>6</sup>	R⁵	Schmelzpunkt °C
5.1		NOH	Н	Н	ÖI
5.2		N OH	Н	Н	238.3
5.3		NOH	F	Н	ÖI
5.4		NOH	Н	F	ÖI
5.5		NOH	CI	Н	ÖI
5.6		Z	Н	Н	171.8
5.7		OMe	н	Н	ÖI
5.8	-\nabla_s\tau)	N OH	F	Н	Öl
5.9		NOH	Н	Н	ÖI

B ispiel	R <sup>1</sup>	R³	R <sup>6</sup>	R <sup>5</sup>	Schm Izpunkt °C
5.10		N CI	Н	F	ÖI
5.11	Ph	ОН	Н	Н	ÖI
5.12	N		F	Н	ÖI
5.13	N		Н	F	156.1
5.14	N	NH NH	Н	F	ÖI
5.15		NH N	F	Н	ÖI
5.16		Z= Z	F	Н	238.6
5.17		-\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	Н	ÖI
5.18	J° J°		Н	Н	Öl

# Beispiel 6.0

5

Herstellung von 2-[[(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid

80mg 2-[[(1,2-Dihydro-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid in 2ml Dimethylformamid werden unter Argon mit 10mg
Natriumhydrid (80%ig) versetzt und 30min auf 60°C erwärmt. Anschliessend
werden 0,015ml Methyljodid in 0,5ml Dimethylformamid zugetropft und 1h auf
60°C erwärmt. Nach Abkühlen wird der Ansatz in eine Lösung von
Natriumhydrogencarbonat gegeben und mit Essigester extrahiert. Die
Essigesterphase wird gewaschen, getrocknet und eingeengt und der Rückstand
über Kieselgel mit Methylenchlorid:Ethanol=97:3 als Elutionsmittel. Man erhält
30mg 2-[[(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid.

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

$$R^{5}$$
 $R^{6}$ 
 $NH$ 
 $R^{3}$ 

Beispiel	R¹	R³	R <sup>6</sup>	R⁵	Schmelzpunkt °C
6.1			Н	Η.	ÖI
6.2		Tho	Н	н	ÖI
6.3		Tho	F	Н	ÖI
6.4			Н	F	ÖI
6.5			CI	Н	ÖI
6.6		N-CH <sub>3</sub>	Н	Н	ÖI
6.7	N	O CH <sub>3</sub>	Н	Н	ÖI

# Beispiel 7.0

Herstellung von 2-[( -2-Methoxypyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid und 2-[[(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid

130mg 2-[[(1,2-Dihydro-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid werden in 4ml einer Mischung aus Toluol: Methanol=1:3,5
vorgelegt und mit 0,2ml einer 2-molaren Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in Hexan versetzt und 8h bei Raumtemperatur gerührt. Nach nochmaliger Zugabe von 0,2ml der Trimethylsilyldiazomethanlösung und 1h Rühren wird der Ansatz zur Trockene eingeengtund über Kieselgel mit Methylenchlorid:Ethanol=97:3 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 20mg 2-[(-2-Methoxypyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid und 10mg 2-[[(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid.

5

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

$$R^{5}$$
 $R^{6}$ 
 $NH$ 
 $R^{3}$ 

Beispiel R¹  $\mathbb{R}^3$ R<sup>6</sup> R<sup>5</sup> Schmelzpunkt 7.1 Öl Н Н 7.2 Öl Н Н 7.3 Öl F Н 7.4 ÖI Н F 7.5 Öl CI Н 7.6 Н ÖI Н 7.7 Öl Н Н

#### Beispiel 8.0

Herstellung von N-(Indazol-5-yl) N2-(4-pyridylmethyl)-anthranilsäureamid

5

228 mg N-(4-Pyridylmethyl)-anthranilsäure werden in 10 ml Dimethylformamid unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß vorgelegt. 266 mg 5-Aminoindazol, 0,27 ml Methylmorpholin und 456 mg O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) werden hinzugefügt. Die Mischung wird anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit verdünnter Natriumhydrogenkarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel chromatographiert.

15

10

Durch Ausrühren in Aceton erhält man 245 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 209,8 °C.

5

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

$$R^{5}$$
 $R^{6}$ 
 $NH$ 
 $R^{3}$ 

 $R^3 = \sqrt{\phantom{a}}$ 

Beispiel R<sup>1</sup> R<sup>6</sup> R<sup>5</sup> Schmelzpunkt °C 8.1 CI ÖI Н 8.2 Н Н 206 8.3 ÖI F Н 8.4 Н F 58.7 8.5 ÖI CI Н 8.6 Öl F Н 8.7 H Н 211,7 8.8 H Н 140.4

Beispiel	R¹	R <sup>6</sup>	R⁵	Schmelzpunkt °C
8.9	- STOF	Н	Н	188,5
8.10		Н	Н	258,2
8.11	N N	Н	Н	152,6
8.12	H <sub>3</sub> C	Н	Н	199,7
8.13	N CI	Н	H	178,3
8.14		Н	Н	243
8.15		Н	Н	ÖI
8.16	N S	Н	Н	230,4
8.17	N CI	Н	Н	ÖI
8.18	-N-S	H	CI	235-236
8.19		Н	F	236
8.20		H 	CI	228,1
8.21	-N-S	Н	Н	ÖI

Beispiel	R¹	R⁵	R⁵	Schm izpunkt °C
8.22	-N-X-X-X-X-X-X-X-X-X-X-X-X-X-X-X-X-X-X-	н	F	197.6
8.23	S	Н	CI	59.1

Das nachfolgende Beispiel erläutert die Herstellung der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

5

#### Beispiel 9.0

Herstellung von N –( 4 – Methoxybenzyl)isatosäureanhydrid als Zwischenprodukt zur Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte.

10

15

20

Unter Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung aus 5 g Isatosäureanhydrid und 100 ml N,N – Dimethylacetamid in einem Eisbad gekühlt und portionsweise mit 1,35 g Natriumhydrid (Öl ~60%ig) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 30 Minuten bei Raumtemperatur und weitere 30 Minuten bei 60°C Badtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden unter Rühren 5 ml 4-Methoxybenzaldehyd eingetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und auf 100 ml Eis/Wasser gegossen. Der Niederschlag wird abgetrennt, in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert.

Man erhält 3,4 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 143 °C.

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	R <sup>3</sup>	Schmelzpunkt °C
9.1	—CH <sub>2</sub> ——Br	ÖI
9.2	—СН <sub>2</sub> —СН <sub>3</sub>	ÖI

# Beispi I 10.0

Herstellung von N-(4-Pyridylmethyl)-anthranilsäure als Zwischenprodukt zur
Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte

2 g N-(4-Pyridylmethyl)-anthranilsäuremethylester werden in 15 ml Methanol gelöst, mit 16 ml 1 N Natronlauge versetzt und 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Methanol unter Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 20 ml Wasser und 20 ml 1 N Zitronensäurelösung versetzt. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Man erhält 1,7 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 208,0 °C.

WO 00/27819 PCT/EP99/08478

# B ispi | 11.0

Herstellung von N-(Indazol-5-yl)-5-chloranthranilsäureamid als Zwischenprodukt zur Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte

171mg 5-Chloranthranilsäure werden in 10ml Dimethylformamid unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß vorgelegt und nacheinander mit 253mg N-Methylmorpholin, 266mg 5-Aminoindazol und 456mg O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) versetzt und für 4h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht wird mit 50ml Wasser versetzt und mit 30ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 266mg N-(Indazol-5-yl)-5-chloranthranilsäureamid.

15

5

Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

5

# Für die Versuche benötigte Lösungen

Stammlösungen

Stammlösung A: 3mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

Stammlösung B: g-33P-ATP 1mCi/ 100µl

10 Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10mg/ ml in Wasser

Lösung für Verdünnungen

Substratlösemittel: 10mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM

Magnesiumchlorid

15 Enzymlösung:

120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadiumoxid

# **Anwendungsbeispiel 1**

Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen

In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10µl Vol ATP Stammlösung A + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21ml Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden bei 4°C in 1,25ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10µl Stop-Lösung (250mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird

WO 00/27819 68 PCT/EP99/08478

mehrfach in 0,1M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähler gemessen.

Die IC50-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um der Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC50 in  $\mu M$  sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

-	_
3	11
1	u

Beispiel-Nr.	VEGFR I	VEGFR II
	(FLT)	(KDR)
2.0	0,05	0,05
2.1	0,01	0,3
2.2	0,1	0,5
2.3	0,02	0,02
2.4	0,02	0,1
2.5	1	10
2.6	0,2	2
2.8	0,5	0,1
2.9	5	1
2.10	3	10
2.11	0,02	0,2
2.12	0,7	3
2.13	0,7	3
2.14	0,5	0,3
2.15	1,0	KH
2.16	0,1	0,2
2.17	0,4	0,5
2.18	0,3	0,5
2.19	>10	>10

Beispi I-Nr.	VEGFR I	VEGFR II
	(FLT)	(KDR)
2.20	4	KH
2.21	2	0,3
2.23	0,02	0,67
2.24	0,5	>1
2.25	0,3	0,2
2.26	0,2	0,2
2.27	0,02	0,02
2.28	1	2
2.29	2	3
2.30	0,005	0,02
2.31	0,1	0,27
2.32	0,02	0,02
2.33	1	2
2.34	2	0,1
2.35	0,098	0,02
2.36	0,05	0,2
2.37	0,2	
2.38	7	0,2
2.39	0,05	0,03
2.40	0,5	
2.41	1	0,3
2.42	0,5	0,1
2.43	0,02	0,05
2.44	0,3	0,2
2.45	0,1	1
2.46	0,04	0,05
2.47	0,02	1
2.48	0,1	0,5

B ispiel-Nr.	VEGFR I	VEGFR II
	(FLT)	(KDR)
2.49	0,08	0,05
2.50	KH	KH
2.51		
2.52	0,05	
2.53	0,02	0,02
2.54	0,02	0,005
2.55	0,3	0,2
2.56	0,04	0,02
2.57	КН	KH
2.58	0,5	5
2.59	50	KH
2.60	0,5	0,7
2.61	10	10
2.63		0,0003
2.64	0,04	0,04
2.65		0,0002
2.74	1	KH
2.75	0,3	5
3.0	КН	3,0
3.2	2,0	2,0
4.0	0,5	0,2
8.0	0,04	0,04
8.2	0,2	0,2
8.3	0,05	0,04
8.8	0,05	0,02
8.9	0,5	0,5
8.10	0,02	0,02
8.11	0,2	1

VEGFR I	VEGFR II
(FLT)	(KDR)
0,2	0,1
0,5	0,5
0,5	0,2
0,2	0,2
0,2	0,3
·	0,05
	0,05
	(FLT) 0,2 0,5 0,5 0,2 0,2

KH= keine Hemmung

72

# Patentansprüch

# 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

5

$$R^{5}$$
 $R^{6}$ 
 $R^{7}$ 
 $R^{3}$ 

in der

Α

für die Gruppe =NR2 steht,

10 W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome

oder die Gruppe =NR8 steht,

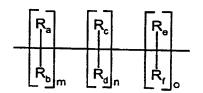
Z

für die Gruppe =NR<sup>10</sup> oder =N-, -N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-,

verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder die

Gruppe

15



steht,

oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

10

bilden,

m, n und o

für 0 - 3 steht,

α

für 1 – 6 steht

 $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

 $C_{1-4}$  Alkyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen und / oder R<sub>a</sub> und oder R<sub>b</sub> mit R<sub>c</sub> und oder R<sub>d</sub> oder R<sub>c</sub> mit R<sub>e</sub> und oder R<sub>f</sub> eine Bindung bilden können, oder bis zu zwei der Reste R<sub>a</sub>-R<sub>f</sub> eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu R<sup>1</sup> oder zu

R² schließen können,

15 X

für die Gruppe =NR9 oder =N- steht,

Υ

für die Gruppe -(CH<sub>2</sub>), steht,

р

für 1-4 steht.

R1

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein-

oder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, ein-

oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1.6</sub>-

Alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy substituiertes Aryl oder

Heteroaryl steht, mit Ausnahme der

Verbindungen, in denen Aryl unmittelbar an

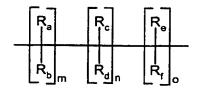
20

die =NR<sup>2</sup> Gruppe in der Bedeutung von A gebunden ist.  $R^2$ für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht oder mit 5  $R_a$ - $R_f$  von Z oder zu  $R_1$  eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet.  $R^3$ für unsubstituiertes oder gegebenenfalls einoder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes 10 monozyklisches oder bizyklisches Aryl oder Heteroaryl steht, R<sup>4</sup>,R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit 15 Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Carboxyalkyl stehen, oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam die Gruppe bilden. R8, R9 und R10 20 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der 25 2.

A für die Gruppe =NR² steht,
W für Sauerstoff, Schwefel, zwei
Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR²
steht.

Ζ

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N- oder -N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder die Gruppe



5

#### steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

10

15

bilden,

m, n und o

für 0 - 3 steht,

q

für 1 – 6 steht,

 $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

C<sub>1-4</sub> Alkyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

X

für die Gruppe =NR9 oder =N- steht,

Y

für die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> steht,

р

für 1-4 steht,

 $R^1$ 

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

20

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl oder für ein-oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe

ST.º	N's	
		N CI
	N—N S CF <sub>3</sub>	
<i>₽</i>		
-\sum_ci	-SIN F	
		~\sum_s \tag{'}
		→ STO OCF,
S	CH,	H <sub>3</sub> C
ĮĮ,)		

	H <sub>3</sub> C	H <sub>3</sub> C F. Cl. OCH <sub>3</sub>
--	------------------	--

 $R^2$ 

10

 $R^3$ 

15

20

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>

steht, wobei Phenyl, substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,

für Wasserstoff oder C<sub>1-e</sub>-Alkyl steht oder mit  $R_a$ - $R_f$  von Z oder zu  $R_1$  eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls einoder mehrfach mit Halogen C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monozyklisches oder bizyklisches Aryl oder monozyklisches oder bizyklisches Heteroaryl steht.

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes  $C_{1-6}$ -Alkoxy oder  $C_{1-6}$ -Alkyl stehen,

oder R⁵ und R6 gemeinsam die Gruppe

25

bilden.

R8, R9 und R10

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-8</sub>-Alkyl stehen,

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und
 in der

5 A

für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

W

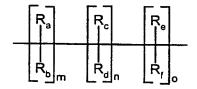
für Sauerstoff, Schwefel oder zwei

Wasserstoffatome steht,

Z

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N-, -N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-

oder die Gruppe



10

steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

bilden,

15

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

q

für 1 - 6 steht,

 $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff der

Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

X

für die Gruppe =NR9 oder =N- steht,

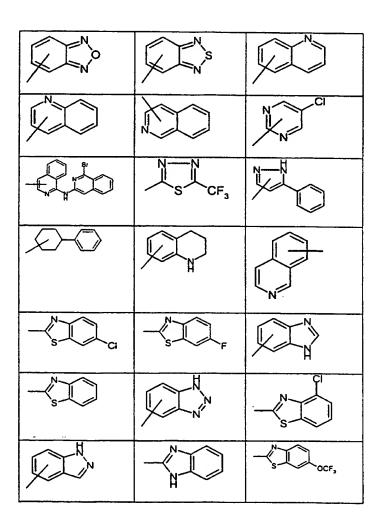
Y R<sup>1</sup>

 $R^{1}$ 

5

10

für die Gruppe -CH<sub>2</sub>- steht, für Phenyl, Pyridyl, p-Chlorphenyl, p-Methylphenyl, p-Methoxyphenyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl, oder für ein oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe



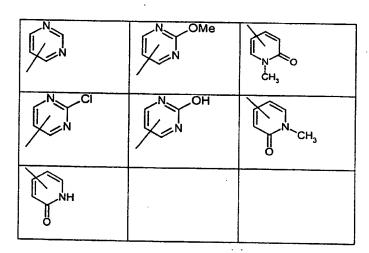
S	CH3	H <sub>3</sub> C
	H <sub>3</sub> C	H <sub>4</sub> C F. CI. OCH <sub>3</sub>

 $R^2$ 

 $\mathbb{R}^3$ 

10

steht, wobei Phenyl oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder durch Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe



15 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>

steht, unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen, R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff

stehen,

R9

für Wasserstoff steht,

 $R^{10}$ 

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren und Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

Α

für die Gruppe =NR2 steht,

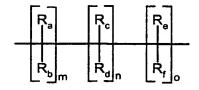
W

für Sauerstoff steht,

Z

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N-,

 $-N(R^{10})-(CH_2)_q$ - oder die Gruppe



15

5

10

steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

bilden,

m, n und o für 0-3 stehen,

5 q für 1 – 6 steht,

 $R_{a}$ ,  $R_{b}$ ,  $R_{c}$ ,  $R_{d}$ ,  $R_{e}$ ,  $R_{f}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

Methyl oder die Gruppe =NR¹º stehen,

X für die Gruppe =NR<sup>9</sup> oder =N- steht,

Y für die Gruppe -CH<sub>2</sub>- steht,

R<sup>1</sup> für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol

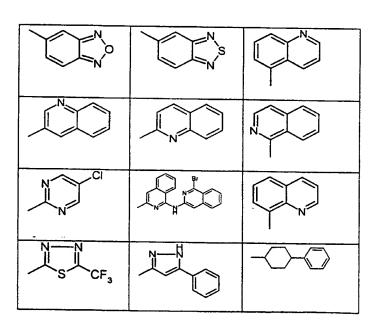
oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-

naphtyl oder für ein- oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder

Pyridyl oder für die Gruppe



15

10

20

S CI	S S	
		~ S
		S OCF,
SI		CH,
H,	$\overline{}$	
CX's	H <sub>3</sub> C	H,C F. CI. OCH,

 $R^2$ 

 $R^3$ 

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes
Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der
=NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,
für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit
Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy
substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4Tetrahydronaphthyl oder für
die Gruppe

steht,

5 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl

stehen,

R⁴und R<sup>7</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff und

Halogen stehen,

10 R<sup>9</sup>

für Wasserstoff steht,

 $R^{10}$ 

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren und Salze.

15 5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

Α

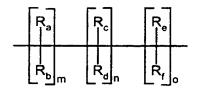
für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

W

für Schwefel steht,

Ζ

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N-, -N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- oder die Gruppe



5

10

steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

bilden,

m, n und o für 0-3 stehen, q für 1-6 steht,

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

Methyl oder die Gruppe =NR¹0 stehen,

X für die Gruppe =NR<sup>9</sup> oder =N- steht,

Y für die Gruppe -CH₂- steht,

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl oder für ein- oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe

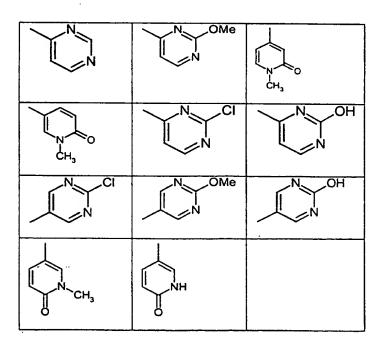
	N S	
Z Z		
N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—		
Z S O	~SF	
		S Ci
		-STOOCF,
S		N CH,

 $R^2$ 

 $\mathbb{R}^3$ 

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes
Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der
=NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,
für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit
Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy
substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe



steht,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl

stehen,

R⁴ und R7

unabhängig voneinander für Wasserstoff und

Halogen stehen,

 $R^9$ 

für Wasserstoff steht,

 $R^{10}$ 

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren und Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

15 A

5

für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

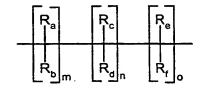
W

für zwei Wasserstoffatome steht,

Z

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N-,

-N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- oder die Gruppe



20

steht, oder A, Z und R<sup>1</sup> gemeinsam die Gruppe

bilden,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

5 q

für 1 - 6 steht,

 $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

X

für die Gruppe =NR<sup>9</sup> oder =N- steht,

Υ

für die Gruppe -CH2- steht,

10 R<sup>1</sup>

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol

oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-

naphtyl oder für ein- oder mehrfach mit C1-C4-

Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder

Pyridyl oder für die Gruppe

15

~ S CI	~SIJ_F	
- S		Z S
		~S OCF,
SI		CH,
H <sub>3</sub> C		
N S	H <sub>3</sub> C	H <sub>3</sub> C F, CI, OCH <sub>3</sub>

 $R^2$ 

 $R^3$ 

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes
Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der
=NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,
für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit
Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy
substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe

steht,

R⁴ und R7

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl

stehen,

R⁵und R6

unabhängig voneinander für Wasserstoff und

Halogen stehen,

R<sup>9</sup>

für Wasserstoff steht.

10 R<sup>10</sup>

5

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren und Salze.

Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den
 Ansprüchen 1 bis 6, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofribroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie

WO 00/27819

5

Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.

- 8. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6.
- Arzneimittel gemäß Anspruch 8, zur Behandlung von Tumoren,
  Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma,
  Angiofribroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie,
  Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis,
  diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische
  mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und
  Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose,
  mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen
  des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen
  nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem
  Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von
  Gefäßen wie z. B. Stents.

25

10. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 und Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 6 und 8 mit geeigneten Formulierungs und Trägerstoffen.

10

25

- 11. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.
- 12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 in die Form eines pharmazeutischen Präparats für die enteral, parenterale und orale Applikation.

13. Isatosäure-Derivate der allgemeinen Formel V

$$R^{5}$$
 $R^{6}$ 
 $R^{7}$ 
 $R^{3}$ 

٧,

in der R³ – R², X, Y und W die in der allgemeinen Formel I
beschriebenen Bedeutungen haben und in der A für die Gruppe =NR²
oder Sauerstoff steht und Z und R¹ gemeinsam eine an X gebundene
=C=O Gruppe bilden, sowie deren Isomeren und Salze, als
Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen
Verbindungen der allgemeinen Formel I.

14. Verbindungen der allgemeinen Formel V, in derA und W für Sauerstoff stehen,

Z und R¹ gemeinsam eine an X gebundene =C=O Gruppe bilden,

20

25

	X	für die Gruppe =NR <sup>9</sup> oder =N- steht,
	Υ	für die Gruppe -CH <sub>2</sub> - steht,
	$R^3$	für Pyridyl oder durch Hydroxy, Brom, Methyl
5	6 8	oder Methoxy substituiertes Phenyl oder
		1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht,
	R⁵ und R⁵	für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy
		oder Trifluormethyl stehen,
	R⁴ und R <sup>7</sup>	für Wasserstoff stehen,
10	R <sup>9</sup>	für Wasserstoff steht,

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze, als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

15. Verbindungen der allgemeinen Formel V, gemäß den Absprüchen 13 und 14, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofribroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.

PCT

#### WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

#### International Office

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED ACCORDING TO THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

- (51) International patent classification<sup>7</sup>: C07D 213/38, 409/12, 401/12, 213/40, 413/12, 401/12, 401/12, C07C 237/30, C07D 213/61, 417/12, 401/12, 401/12, 401/14, 401/12, 405/12, 417/12, 405/12, 265/26

  A2
- (11) International publication number: WO 00/27819
- (43) International publication date: May 18, 2000 (5/18/00)
- (21) International file number: PCT/EP99/08478
- (22) International application date: November 9, 1999 (11/9/99)
- (30) Priority data: 9824579.8 November 10, 1998 (11/10/98) GB

  199 10 396.8 March 3, 1999 (3/3/99) DE
- (71) Applicant (for all designated countries except the U.S.):

  SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D
  13342 Berlin (DE). NOVARTIS AKTIENGESELLSCHAFT [CH/CH];

  Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (only for the U.S.): HUTH, Andreas
  [DE/DE]; Dammweg 113, D-12437 Berlin (DE). SEIDELMANN,
  Dieter [DE/DE]; Stierstrasse 14, D-12159 Berlin (DE).
  THIERAUCIL, Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 47, D-14169
  Berlin (DE). BOLD, Guido [CH/CH]; Bleumatthöhe 16, CH-5073
  Gipf-Oberfrick (CH). MANLEY, Paul, William [GB/CH];
  Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim (CH). FURET, Pascal [FR/FR];
  24, rue du Riegelsbourg, F-68800 Thann (FR). WOOD,

## THIS PAGE BLANK (USPTO)

Jeanette, Marjorie [NZ/CH]; In den Kleematten 18, CH-4105
Biel-Benken (CH). MESTAN, Jürgen [DE/DE]; Simon-Veit-Gasse
4, D-79312 Emmendingen (DE). BRÜGGEN, Jose [DE/CH];
Schützengasse 5, CH-4125 Riehen (CH). FERRARI, Stefano
[IT/CH]; Baselstrasse 63, CH-4132 Muttenz (CH). KRUGER,
Martin [DE/DE]; Heerrufer Weg 7 a, D-13465 Berlin (DE).
OTTOW, Eckhard [DE/DE]; Moltkestrasse 48, D-12203 Berlin
(DE). MENKAD, Andreas [DE/DE]; Allerstrasse 7, D-16515
Oranienburg (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Birkenallee
12, D-13158 Berlin (DE).

- (74) Attorney: MAGER, Knut; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).
- (81) Designated countries: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
   BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB,
   GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
   KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
   NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
   TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH,
   GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian Patent
   (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT,
   BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
   PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW,
   ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Published:

Without international search report and to be republished after receipt of the report.

# THIS PAGE BLANK (USPTO)

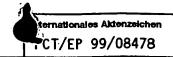
### (54) Title: ANTHRANILIC ACID AMIDES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICAL AGENTS

#### (57) Abstract

Anthranilic acid amides and their use as pharmaceutical agents for treatment of diseases that are triggered by persistent angiogenesis, as well as their intermediate products for the production of anthranilic acid amides are described.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

#### INTERNATION RECHERCHENBERICHT



A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D213/38 C07D409/12

CO7D417/12

C07D401/12 C07D405/12 C07D213/40 G07/C237/30

C07D413/12 C07D213/61

C07D265/26

CO7D401/14 A61K31/4409 A61K31/166

A61P17/00

A61P35/00

Nach der Internationalen Patentidassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

#### **B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchlerter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

CO7D CO7C A61K A61P IPK 7

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, sowelt diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C.	ALS	WESENTLICH	I ANGESEHENE	UNTERLAGEN
----	-----	------------	--------------	------------

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Telle	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 409 668 A (PALAZZO GIUSEPPE ET AL) 5. November 1968 (1968-11-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,8
<b>X</b>	DE 34 06 416 A (AMERICAN CYANAMID CO) 30. August 1984 (1984-08-30) Anspruch 1; Beispiel 100	1,8
A	EP 0 564 356 A (FOURNIER IND & SANTE) 6. Oktober 1993 (1993-10-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,8
	<del></del>	
•		

X	Weltere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen
	entnehmen

X Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" ätteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundellegenden Prinzips oder der ihr zugrundellegenden Theorie angegeben ist
- Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderlscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

08/05/2000

17. April 2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bosma, P

1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ternationales Aktenzeichen
CT/EP 99/08478

•	TPC1/EP 99/084/8		
ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN			
Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommer	nden Teile	Betr. Anspruch Nr.	
DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US MONTGINOUL, C. ET AL: "Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of		13	
1H,3H-quinazoline-2,4-diones" retrieved from STN Database accession no. 110:165551h XP002135868 see CAS RN 67116-39-6 & ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32,			
PASTOR, G. ET AL: "Synthesis of new 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE., Bd. 5-6, Nr. 2, 1975, Seiten 1331-1338, XP002135865 SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS., FR ISSN: 0037-8968 Tabellen III,1E		13	
HARDTMANN, GOETZ E. ET AL: "Chemistry of 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (isatoic anhydrides). 1. Synthesis of N-substituted 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-diones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., Bd. 12, Nr. 3, 1975, Seiten 565-572, XP002135866 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X see compounds 65-88		13,14	
DE 26 52 144 A (MERCK PATENT GMBH) 18. Mai 1978 (1978-05-18) Ansprüche 1,9; Beispiel 2		14,15	
CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 3, 19. Juli 1976 (1976-07-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 21433p, NODA, KANJI ET AL: "Quinazoline compounds" Seite 701; XP002135867		13	
Zusammenfassung & JP 50 157383 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 19. Dezember 1975 (1975-12-19)			
	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US MONTGINOUL, C. ET AL: "Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" retrieved from STN Database accession no. 110:165551h XP002135868 see CAS RN 67116-39-6 & ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32,  PASTOR, G. ET AL: "Synthesis of new 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE., Bd. 5-6, Nr. 2, 1975, Seiten 1331-1338, XP002135865 SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS., FR ISSN: 0037-8968 Tabellen III,1E  HARDTMANN, GOETZ E. ET AL: "Chemistry of 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (isatoic anhydrides). 1. Synthesis of N-substituted 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-diones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., Bd. 12, Nr. 3, 1975, Seiten 565-572, XP002135866 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X see compounds 65-88  DE 26 52 144 A (MERCK PATENT GMBH) 18. Mai 1978 (1978-05-18) Ansprüche 1,9; Beispiel 2  CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 3, 19. Juli 1976 (1976-07-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 21433p, NODA, KANJI ET AL: "Quinazoline compounds" Seite 701; XP002135867 Zusammenfassung & JP 50 157383 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN)	Bezsichrung der Veröffentlichung, soweit erforderfich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US MONTGINOUL, C. ET AL: "Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of IH,3H-quinazoline-2,4-diones" retrieved from STN Database accession no. 110:165551h XPO02135868 see CAS RN 67116-39-6 & ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32,  PASTOR, G. ET AL: "Synthesis of new IH,3H-quinazoline-2,4-diones" BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, Bd. 5-6, Nr. 2, 1975, Seiten 1331-1338, XPO02135865 SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS., FR ISSN: 0037-8968 Tabellen III,IE  HARDTMANN, GOETZ E. ET AL: "Chemistry of 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (isatoic anhydrides). 1. Synthesis of N-substituted 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-diones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., Bd. 12, Nr. 3, 1975, Seiten 565-572, XPO02135866 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X see compounds 65-88  DE 26 52 144 A (MERCK PATENT GMBH) 18. Mai 1978 (1978-05-18) Ansprüche 1,9; Beispiel 2  CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 3, 19. Juli 1976 (1976-07-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 21433p, NODA, KANJI ET AL: "Quinazoline compounds" Seite 701; XPO02135867 Zusammenfassung A JP 50 157383 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CC., LTD., JAPAN)	Bazoichnung der Veröffertlichung, sowelt erforderlich unter Angabe der in Betracht kommonden Tolle  DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US MONTGINOUL, C. ET AL: "Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of IH,3H-quinazoline-2,4-diones" retrieved from STN Database accession no. 110:165551h XP002135868 see CAS RN 67116-39-6 & ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32,  PASTOR, G. ET AL: "Synthesis of new IH,3H-quinazoline-2,4-diones" BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, Bd. 5-6, Nr. 2, 1975, Seiten 1331-1338, XP002135865 SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS., FR ISSN: 0037-8968 Tabellen III,1E  HARDTMANN, GOETZ E. ET AL: "Chemistry of 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (isatoic anhydrides). I. Synthesis of N-substituted 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-diones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, Bd. 12, Nr. 3, 1975, Seiten 565-572, XP002135866 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X see compounds 65-88  DE 26 52 144 A (MERCK PATENT GMBH) 18. Mai 1978 (1978-05-18) Ansprüche 1,9; Beispiel 2  CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 3, 19. Juli 1976 (1976-07-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 21433p, NODA, KANJI ET AL: "Quinazoline compounds" Seite 701; XP002135867 ZUSammenfassung & JP 50 157383 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CC., LTD., JAPAN)

1

### THIS PAGE BLANK (USPTO)

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichun

die zur selben Patentfamilie gehörer

nternationales Aktenzeichen PCT/EP 99/08478

	lech rchenberich artes Patentdokun		Datum der V röffentlichung		itglied(r) der Patentfamili	Datum der V röffentlichung
US	3409668	Α	05-11-1968	FR GB	1458953 A 1057667 A	30-01-1967
DE	3406416	A	30-08-1984	AU DD	2507284 A 218890 A	06-09-1984 20-02-1985
				DK EP GR	77884 A 0117462 A 81797 A	29-08-1984 05-09-1984 12-12-1984
.÷		,		JP US ZA	59164779 A 4568687 A 8401447 A	17-09-1984 04-02-1986 31-10-1984
EP	0564356	Α	06-10-1993	FR AU	2689508 A 3554693 A	08-10-1993 07-10-1993
٠				CA CN FI	2092852 A 1081438 A 931414 A	02-10-1993 02-02-1994 02-10-1993
			•	HU JP	64752 A 6263743 A	28-02-1994 20-09-1994
				MX NO ZA	9301882 A 931186 A 9302351 A	30-06-1994 04-10-1993 03-10-1994
DE	2652144	Α	18-05-1978	KEI		
JP	50157383	Α	19-12-1975	JP JP	1177841 C 57044672 B	30-11-1983 22-09-1982

THIS PAGE BLANK (USPTO)